

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darko Kranjčec

**SASTAVNICE METABOLIČKOG SINDROMA
KAO NEZAVISNI ČIMBENICI RIZIKA U
BOLESNIKA S AKUTNIM KORONARNIM
SINDROMOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA



Zagreb, 2015

Ova je doktorska disertacija izrađena u koronarnoj jedinici Zavoda
za kardiovaskularne bolesti KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, Zagreb

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Josip Vincelj, FESC

Ova je disertacija posvećena mojoj kćeri Sofiji, nećakinjama Franki i Dori i mojim roditeljima.

Zahvaljujem na velikoj pomoći pri izradi disertacije gospođi Jasni Kemfelji

SADRŽAJ:

1. Uvod.....	1
1.1 Metabolički sindrom - povijest	1
1.2 Metabolički sindrom - definicije.....	2
1.2.1 Metabolički sindrom - definicija SZO	5
1.3 Etiologija i patofiziologija metaboličkog sindroma	5
1.3.1 Uloga centralne abdominalne pretilosti.....	6
1.3.2 Uloga inzulinske rezistencije	7
1.3.3 Uloga upale	8
1.4 Metabolički sindrom, upala i ateroskleroza	9
1.5 Pojavnost Metaboličkog sindroma u općoj populaciji	10
1.5.1 Metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti	11
1.6 Utjecaj pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma na kardiovaskularne bolesti	12
1.6.1 Šećerna bolest i intolerancija glukoze	12
1.6.2 Centralna abdominalna pretilost.....	13
1.6.3 Dislipidemija	14
1.6.4 Arterijska hipertenzija	15
1.6.5 Mikroalbuminurija	16
1.7 Metabolički sindrom, spol i socijeekonomski status	16
1.8 Metabolički sindrom i tjelesna aktivnost	17
1.9 Metabolički sindrom, inzulinska rezistencija i srčana funkcija	18
1.10 Akutni koronarni sindrom.....	19
1.11 Metabolički sindrom i koronarna bolest srca	21
1.12 Učestalost metaboličkog sindroma u populaciji sa koronarnom bolešću srca i infarktom miokarda.....	22
2. Hipoteza i ciljevi istraživanja	23
2.1 Hipoteza istraživanja.....	23
2.2 Ciljevi istraživanja	23
3. Bolesnici i metode istraživanja.....	24
3.1 Bolesnici	24
3.2 Metode istraživanja	25
3.3 Statističke metode	27
4. REZULTATI	28
4.1 Epidemiološki pokazatelji kod svih bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom....	28

4.2 Epidemiološki pokazatelji u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda	31
4.3 Veličina infarkta miokarda kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.....	36
4.3.1 Veličina infarkta miokarda u odnosu na pojedine sastavnice metaboličkog sindroma.....	36
4.3.1.1 Metabolički sindrom u cjelini	36
4.3.1.2 Dijabetes melitus/intolerancija glukoze	38
4.3.1.3 Snižene vrijednosti HDL kolesterola	40
4.3.1.4 Arterijska hipertenzija	41
4.3.1.5 Hipertrigliceridemija	43
4.3.1.6 Mikroalbuminurija	44
4.3.1.7 Povišen indeks tjelesne mase	45
4.3.1.8 Povišen omjer struk/bok	47
4.3.2 Veličina infarkta miokarda u odnosu na vrijednosti glukoze u serumu, leukocita i kreatinina kod prijema.....	51
4.3.3 Veličina infarkta miokarda u odnosu na spol i dob.....	52
4.4 Srčano popuštanje kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.....	56
4.4.1 Srčano popuštanje kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma	56
4.4.2 Srčano popuštanje u odnosu na pojedine sastavnice metaboličkog sindroma.....	58
4.4.2.1. Metabolički sindrom u cjelini	58
4.4.2.2 Snižene vrijednosti HDL kolesterola	60
4.4.2.3 Dijabetes melitus/intolerancija glukoze	62
4.4.2.4 Arterijska hipertenzija	64
4.4.2.5 Hipertrigliceridemija	66
4.4.2.6 Mikroalbuminurija	68
4.4.2.7 Povišen indeks tjelesne mase	70
4.4.2.8 Povišen omjer struk/bok	72
4.4.3 Srčano popuštanje u odnosu na spol	75
4.4.4 Srčano popuštanje u odnosu na spol i metabolički sindrom	76
4.4.5 Srčano popuštanje u odnosu na vrijednosti glukoze, leukocita i serumskog kreatinina kod prijema.....	80
4.5 Učestalost prethodnog infarkta u skupinama bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma	81
4.6 Istisna frakcija lijeve klijetke kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma	82
4.7 Bolnička smrtnost kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma.....	84
5. Rasprava	85
5.1 Dosadašnje spoznaje o utjecaju sastavnica metaboličkog sindroma na bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom.....	86
5.2 Metabolički sindrom u populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.....	88
5.3 Metabolički sindrom i veličina akutnog infarkta miokarda	88
5.4 Razlika u veličini infarkta miokarda između spolova u odnosu na metabolički sindrom i uzroci	89
5.5 Sastavnice metaboličkog sindroma i njihov utjecaj na veličinu infarkta miokarda.....	90
5.6 Metabolički sindrom i srčano popuštanje	92

5.7 Metabolički sindrom, spol i srčano popuštanje	94
5.8 Sastavnice metaboličkog sindroma i njihov utjecaj na srčano popuštanje.....	95
5.9 Utjecaj povišenih vrijednosti leukocita kod prijema, povišene razine glukoze u krvi i povišenog kreatinina na veličinu infarkta miokarda i srčano popuštanje	97
5.10 Utjecaj metaboličkog sindroma na stopu prethodnog infarkta miokarda	97
5.11 Utjecaj metaboličkog sindroma na bolničku smrtnost	95
6. Zaključak	99
7. Sažetak.....	101
7. SUMMARY.....	102
8. Literatura	104
9. Popis upotrebljenih kratica	127
10. Životopis.....	128

1. Uvod

1.1 Metabolički sindrom - povijest

Još je u dvadesetim godinama prošlog stoljeća po prvi puta opisana korelacija između arterijske hipertenzije, hiperglikemije i hiperuricemije.¹

Sredinom dvadesetog stoljeća u literaturi je uočena povezanost između androidnog tipa pretilosti i visokog kardiovaskularnog rizika.

Termin metabolički sindrom prvi je upotrijebio J. P. Camus (1966.) koji je otkrio povezanost između šećerne bolesti, hiperlipoproteinemije i hiperuricemije sa visokim kardiovaskularnim rizikom.² Dvadeset godina nakon toga Reaven je opisao sindrom X (po njemu čine ga šećerna bolest, displipidemija: hipertrigliceridemija uz sniženi HDL kolesterol, arterijska hipertenzija uz inzulinsku rezistenciju).³ U Reavenovoj definiciji još uvijek nije prisutna pretilost kao jedan od kriterija za metabolički sindrom.

Od tada je sindrom bio opisivan kao sindrom inzulinske rezistencije, plurimetabolički sindrom, Reavenov sindrom i dismetabolički sindrom.⁴

1999. svjetsko zdravstvena organizacija (SZO) uvodi naziv „metabolički sindrom X“ kao distinkciju prema koronarnom sindromu X.^{5,6} Na taj način je metabolički sindrom etabliran kao klinički entitet.

Incidencija metaboličkog sindroma u stalnom je porastu tijekom zadnja dva desetljeća.⁷

U europskim zemljama epidemija prekomjerne tjelesne težine i pretilosti povezana je sa sedilnim stilom života i tjelesnom inaktivnošću.⁸ U novije vrijeme neki autori sindromu daju naziv sindrom inzulinske rezistencije obzirom na važnost inzulinske rezistencije u nastanku sindroma.⁹⁻¹⁴

1.2 Metabolički sindrom - definicije

Trenutno postoji nekoliko definicija metaboličkog sindroma (MetS). Najčešće upotrebljavane su one od Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO)¹⁵, National Cholesterol Education Program (NCEP), ATP (Adult treatment Panel)¹⁶, AHA/NHLBI (American Heart Association, National Heart, Lung and Blood Institute)¹⁷ i od International Diabetes Federation (IDF).¹⁸

2006. IDF je smanjio „cutto“ vrijednost za omjer struka u Japanskoj populaciji s 90 na 85 cm u muškaraca i s 90 na 80 cm u žena¹⁹, čime su vrijednosti omjera struka po IDF definiciji postale jednakima onima u Južno-Azijskoj, Kineskoj te populaciji Azijskih Amerikanaca po AHA/NHLBI definiciji.

Za sve definicije metaboličkog sindroma zajednička je prisutnost bazičnih sastavnica:

- šećerne bolesti i/li intolerancije glukoze uz prisutne najmanje dvije od slijedećih komponenti:
 - Centralna pretilost tj. povećan omjer struk/bok (eng. WHR) ili povećan promjer struka, apsolutne vrijednosti ovise o definiciji, dok u definiciji IDF postoji razlika i u odnosu na rasnu pripadnost
 - Dislipidemija
 - Arterijska hipertenzija

U definiciji prema SZO prisutna je i mikroalbuminurija kao jedan od osnovnih kriterija.^{15,20}

Obzirom na antropološke specifičnosti populacije u pojedinim dijelovima svijeta i u u rasnim skupinama postoje još i definicije MetS prema Japanskim kriterijima iz 2005.^{21,22}, JSIM (Japanese Society of Internal Medicine) - tablica 1. Specifično za ovu definiciju je da kao jedan od kriterija uzima i površinu visceralnog masnog tkiva u razini umbilikusa mjerenu kompjuteriziranom tomografijom (oni s pozitivnom vrijednostima imaju preko 100cm² visceralnog masnog tkiva u razini umbilikusa).

1) Dijagnostički kriteriji za metabolički sindrom (Tablica 1)

Tijekom zadnjih petnaestak godina preporučeno je od strane raznih organizacija više dijagnostičkih kriterija za metabolički sindrom. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO; WHO) je prvo preporučila svoje kriterije 1999., potom dolaze kriteriji od “the National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III (NCEP-ATP III)” iz SAD 2001. International Diabetes Federation (IDF) i Japansko Društvo za Internu Medicinu (Japanese Society of Internal Medicine) preporučuju kriterije gotovo u isto vrijeme 2005 godine.

Tablica 1: Definicije metaboličkog sindroma kroz povijest

	SZO (1999.)	NCEP-ATP III (2001.)	Revidirani NCEP-ATP III (2004.)	IDF (2005.)	Japansko društvo za internu medicinu (2005.)
Definicija	Šećerna bolest ili poremećaj glukoze natašte ili poremećena intolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija plus 2 ili više od slijedećeg:	Najmanje tri od slijedećeg:	Najmanje tri od slijedećeg:	Centralna pretilost sa etničkim specifičnostima plus bilo koje dvoje od slijedećeg:	Centralna pretilost (omjer struka) sa specifičnim vrijednostima za spol i dvoje od slijedećeg:
Pretilost	Omjer struk/bok >0,90 (muškarci) >0,85 (žene) ili BMI>30kg/m ²	Omjer struka ≥102cm (muškarci) ≥88cm (žene)	Omjer struka ≥102cm (muškarci) ≥88cm (žene)	osnovni preduvjet Omjer struka (Europeidi) ≥94cm (muškarci) ≥80cm (žene)	osnovni preduvjet Omjer struka (Japanci) ≥85cm (muškarci) ≥90cm (žene) ili površina centralne pretilosti ≥100cm ²
Serumski triglicerid	≥1,7mmol/L	≥1,7mmol/L	≥1,7mmol/L ili uzimanje lijekova	≥1,7mmol/L ili uzimanje lijekova	≥1,7mmol/L ,ili uzimanje lijekova
Serumski HDL kolesterol	<0,9mmol/L (muškarci) <1,0 mmol/L(žene)	<1,03mmol/L (muškarci) <1,29mmol/L (žene)	<1,03mmol/L (muškarci) <1,29mmol/L (žene) ili uzimanje lijekova	<1,03mmol/L (muškarci) <1,29mmol/L (žene) ili uzimanje lijekova	<1,03mmol/L (muškarci) <1,29mmol/L (žene) ili uzimanje lijekova
Povišen krvni tlak	≥140/90mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg	≥130/85mmHg ili uzimanje

		ili uzimanje lijekova	ili uzimanje lijekova	ili uzimanje lijekova	lijekova
Razina glukoze u plazmi natašte	osnovni preduvjet Procjena glukoze u plazmi 2 sata nakon OGTT testa i/ili inzulinska rezistencija	$\geq 6,1 \text{ mmol/L}$	$\geq 5,6 \text{ mmol/L}$	$\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ ili prethodno dijagnosticiran diabetes tip 2	$\geq 5,6 \text{ mmol/L}$ ili uzimanje lijekova
Mikroalbu- minurija	Ekskrecija albumina u urinu $\geq 20 \mu\text{g/min}$ ili albumin/kreatinin omjer $\geq 30 \text{ mg/g}$				

Prema sadašnjem konsenzusu iz 2009. godine osim šećerne bolesti ne postoji oblikovna sastavnica MetS, već se smatra da je MetS prisutan ako su prisutne tri ili više sastavnica.²³

Specifično je za definiciju SZO da je osnovni uvjet za dijagnozu inzulinska rezistencija/šećerna bolest ili poremećena tolerancija glukoze te da za razliku od ostalih definicija ima kao jedan od kriterija i mikroalbuminuriju.²⁴

SZO nalazi dvije razine abdominalne pretilosti u Europeoida ovisno o riziku za metaboličke komplikacije. Povećan rizik se javlja kod omjera struka $\geq 94 \text{ cm}$ u muškaraca i ≥ 0.80 u žena, međutim rizik je proporcionalno veći kod omjera $\geq 102 \text{ cm}$ u muškaraca i $\geq 88 \text{ cm}$ u žena. Viši omjeri su uzeti za definiranje pretilosti u SAD²⁴ i Kanadi.^{25,26}

Nasuprot SZO definiciji NACP-ATP III definicija nema jedan pojedinačni obvezatni kriterij pa tako ni dijabetes melitus/intoleranciju glukoze već uzima bilo koja od tri navedena kriterija iz tablice kao kriterij za MetS.

IDF definicija pak odbacuje intoleranciju glukoze kao osnovni kriterij te kao osnovni kriterij nameće abdominalnu pretilost kao osnovni od pet kriterija.

Nadalje, razlika između sve tri definicije postoji i u omjeru struka koji je najveći u NACP-ATP III definiciji i slaže se sa definicijom National Institute of Health za pretilost.²⁷

U samim počecima spominjanja pojma MetS, kao sastavnica MetS uzimala se i hiperuricemija. Poznato je da je hiperuricemija česta u pacijenata sa MetS i šećernom

bolesti^{28,29}, te da hiperuricemija predisponira ka razvoju hiperinzulinemije³⁰, pretilosti³¹, šećerne bolesti^{30,32}, hipertenzije³³⁻³⁹ te endotelne disfunkcije.^{40,41}

Nasuprot tome, sniženje urične kiseline u serumu pak dovodi do poboljšanja endotelne funkcije.⁴²⁻⁴⁴ U današnjim se definicijama povećani urati ne uzimaju više kao kriterij za MetS.

1.2.1 Metabolički sindrom - definicija SZO

Metabolički sindrom prema definiciji SZO obuhvaća slijedeće:

Prisutnost šećerne bolesti ili intolerancije glukoze uz dva ili više slijedećih kriterija:

1. Hipertrigliceridemija /ili niske vrijednosti HDL kolesterola.
2. Arterijska hipertenzija
3. Androidni tip pretilosti/visok indeks tjelesne mase (BMI)
4. Mikroalbuminurija

Specifično za definiciju SZO je da uz ostale postoji i kriterij mikroalbuminurije tj. povećan omjer albumin/kreatinin.^{15, 17, 19, 20}

1.3 Etiologija i patofiziologija metaboličkog sindroma

Etiologija metaboličkog sindroma je još uvijek nepoznata^{45,46}, iako može uključivati različite čimbenike kao što su moderni stil života, čimbenike okoliša i hereditet, inzulinsku rezistenciju, manjak hormona rasta, inflamatorne čimbenike i oksidativni stres.^{45,47-49}

Prema Martinez-Gonzalezu i suradnicima MetS je uzrokovan interakcijom stila življenja i čimbenika okoliša⁸, dok drugi autori izvješćuju o genetskoj predispoziciji kao najvažnijem čimbeniku rizika za razvoj MetS.⁵⁰

Metabolički sindrom nastaje interakcijom između genetskih rizičnih čimbenika poput čimbenika koji reguliraju krvni tlak (renin–angiotenzin-RAS geni), metabolizam masti (APOE, APOC3, ARCP3 adiponektin), ili čimbenika koji predisponiraju pretilosti (gen za melanokrotin-4 receptor, gen za leptin ili drugih gena važnih za kontrolu moždane razine gama-aminobutirata). RAS može imati ulogu u nastanku MetS zbog implikacija na razvoj hipertenzije i inzulinske rezistencije.⁵¹⁻⁵⁵

1.3.1 Uloga centralne abdominalne pretilosti

U patogenezi metaboličkog sindroma najvažniju ulogu ima centralna abdominalna pretilost koja se može manifestirati ne samo kao povećan indeks tjelesne mase (BMI), već i samo kao povećan promjer struka. Centralna abdominalna pretilost je dobro poznati rizični čimbenik totalnog⁵⁶, ali i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, što se naročito odnosi na povećan omjer struka.⁵⁷

Dobro je poznato da visceralno adipozno tkivo izlučuje biološki aktivne tvari kao što su npr. nesterodine masne kiseline (NEFA), citokine i druge pro-infamatorne čimbenike.⁵⁸

Ono je odgovorno za upalu, endotelnu disfunkciju, hiperlipidemiju, aterogenezu, progresiju hipertenzije i razvoj inzulinske rezistencije, sastavnice MetS.⁴⁷

Određene studije ukazuju na to da oksidativni stres može imati važnu ulogu u patogenezi MetS.⁵⁹⁻⁶² Coppak sugerira da adipociti stimuliraju produkciju reaktivnog kisika i dušika (ROS, RNS), što dovodi do oksidativnog oštećenja.⁶³

U dosadašnjim istraživanjima razlika u oksidativnom stresu između ispitanika s i bez MetS nađena je samo u starijoj populaciji.^{60,64} Spomenute razlike mogu biti

uzrokovane različitim kapacitetom DNA reparacije za koji je nađeno da opada s dobi tako da je u skupini 60 i 70-godišnjaka manji nego u skupinama 40 i 50-godišnjaka.⁶⁵

Pojedinci koji imaju BMI na gornjoj granici ili blago povišen imaju već veliku prevalenciju MetS odnosno veliki rizik za nastanak MetS.

Smatra se da pojedinci i sa BMI ispod 25 a sa prisutnim MetS imaju povećan kardiovaskularni rizik.^{49,66}

1.3.2 Uloga inzulinske rezistencije

U patogenezi metaboličkog sindroma važnu ulogu ima i inzulinska rezistencija.⁶⁷⁻⁶⁹ Adipocitokini i upala igraju važnu ulogu u razvoju inzulinske rezistencije. Povišene razine CRP-a, leptina te snižene razine adiponektina su povezane sa sindromom inzulinske rezistencije i nastankom kardiovaskularnih bolesti.⁷⁰

Inzulinska rezistencija može dovesti do smanjene sinteze ugljičnog oksida, a kompenzatorna hiperinzulinemija može dovesti do sinteze niza čimbenika rasta preko sustava MAP kinaza što je povezano s endotelnom disfunkcijom i povećanim kardiovaskularnim rizikom.^{70,71}

Inzulinska rezistencija stanica vaskularnog endotela dovodi do nedostatnog inzulinskog signala, hiperglikemije, snižene koncentracije dušičnog oksida, te povećane razine lokalnih čimbenika rasta sa većim razvojem ateroskleroze i kardiovaskularnih incidenata.⁷²⁻⁷⁴

Kao odgovor endotela na vaskularnu leziju javlja se razvoj ateroskleroze. Do ozljede krvne žile mogu dovesti hiperglikemija, dislipoproteinemija, arterijska hipertenzija i vjerojatno infekcija.^{75,76} Učinak vaskularne ozljede može biti minimalan sa tek naznačenim mikrostrukturnim promjenama, umjeren (kada je prisutna tromboza) i težak (kada je zahvaćena i medija krvne žile s razvojem okluzivne tromboze što se klinički manifestira nestabilnim vaskularnim sindromima). Većina pretilih bolesnika

s inzulinskom rezistencijom ima MetS (83%) dok je u pretilih bez inzulinske rezistencije MetS prisutan u svega 41%.¹⁴

U jednoj studiji u kojoj je praćena korelacija inzulinske rezistencije i MetS nađena je pozitivna korelacija između svih sastavnica MetS i inzulinske rezistencije, osim obrnute korelacije između inzulinske rezistencije i HDL-C. Najčešća kombinacija MetS sastavnica u bolesnika s inzulinskom rezistencijom je bila ona pretilosti, povišenog tlaka i niskog HDL-C.⁷⁷

1.3.3 Uloga upale

Danas je poznato da kronična upala povezana s pretilošću ima odlučujuću ulogu u nastanku poremećaja metabolizma i razvoja kroničnih bolesti povezanih s metaboličkim sindromom. Adipociti, aktivirani makrofazi i druge stanice, u prvom redu hepatociti, luče brojne bioaktivne tvari, kao što su: čimbenik nekroze tumora alfa (engl. tumor necrosis factor alfa, kratica TNF- α), čimbenik privlačenja monocita (engl. monocyte chemoattractant protein, kratica 1 MCP-1), interleukin-6 (IL-6), inhibitor aktivatora plazminogena (engl. plasminogen activator inhibitor-1, kratica PAI-1), angiotenzinogen, visfatin, serumski amiloid A (SAA) i druge.⁷⁸⁻⁸¹ Leptin i adiponektin se smatraju primarnim adipokinima zato što se primarno stvaraju u adipocitima. Rezistin se u ljudi stvara u mononuklearnim stanicama kao što su makrofazi.^{81,82}

CRP je reaktant akutne faze upale, proizvodi se pretežito u jetri, a njegovu sintezu potiče IL-6.⁸³ Korelira s inzulinskom rezistencijom.⁸⁴ Razina CRP je neovisni čimbenik rizika za aterosklerotsku bolest. Bolesnici s visokim CRP koncentracijama skloniji su razvoju moždanog udara, infarkta miokarda i periferne vaskularne bolesti.^{83,84}

Poznato je da visina CRP-a u koronarnih bolesnika korelira s MetS, štoviše CRP je viši u bolesnika s većim brojem pojedinih MetS sastavnica što je naročito izraženo u

žena.⁸⁵

Adiponektin je važan autokrini/parakrini čimbenik koji modulira diferencijaciju preadipocita u zrele adipocite. Kao endokrini čimbenik djeluje u metabolizmu cijelog tijela preko učinaka na ciljane organe - povećava inzulinsku osjetljivost, smanjuje količinu visceralnog masnog tkiva, snižuje serumske trigliceride i povišuje HDL kolesterol. Svoj učinak ostvaruje mijenjajući razine i aktivnost ključnih enzima (lipoproteinske lipaze i jetrene lipaze) odgovornih za katabolizam lipoproteina bogatih trigliceridima i HDL. Na taj način utječe na aterosklerozu utječući na ravnotežu aterogenih i antiaterogenih lipoproteina u serumu, i modulirajući stanične procese koji su upleteni u stvaranje pjenastih stanica.⁸⁶

Razina adiponektina u krvi je niža u pretilih osoba u odnosu na mršave.⁸⁷ Proupalni čimbenici, kao što su TNF i IL-6 smanjuju produkciju adiponektina.^{86,88,89}

Klinički dokaz o povezanosti MetS i upale mogli bi biti podaci koji govore o povezanosti između smanjenja plućne funkcije u smislu niskog FEV1 kao nezavisnog čimbenika rizika za razvoj MetS. Blagi stupanj upale mogao bi biti poveznica između smanjene plućne funkcije i MetS.⁹⁰

1.4 Metabolički sindrom, upala i ateroskleroza

Ateroskleroza je sistemska disfunkcija endotela, kronična upalna, fibroproliferativna, angiogenetska, protrombotska, multifaktorijska bolest arterijske intime uzrokovana retencijom modificiranih lipoproteina niske gustoće, što uzrokuje hemodinamski i redoks stres.⁹¹⁻⁹³

Određene sastavnice metaboličkog sindroma, uključujući visceralnu pretilost su povezane s blagim stupnjem upalnog zbivanja. Plazmatske razine visoko senzitivnog CRP (hsCRP) imaju tendenciju k povišenju u pojedinaca s inzulinskom rezistencijom i pretilošću: povišene razine hsCRP su isto tako prediktori koronarne bolesti srca i

dijabetesa. Masno tkivo je izvor različitih molekula, kao što su leptin, inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), TNF – α , angiotenzinogen i IL-6 koji se jednim imenom zovu adipokini i direktno doprinose oksidativnom oštećenju i vaskularnoj upali.⁹⁴ Za leptin se smatra da ima prokoagulantna i antifibrinolitička svojstva. Nadalje, leptin pospješava formaciju tromba i aterogenezu povećavajući vaskularnu inflamaciju i proliferaciju.⁹⁵ TNF – α i leptin mogu također inhibirati inzulinom posredovano oslobađanje glukoze. Adiponektin smanjuje endotelnu ekspresiju adhezivnih molekula (intracelularna adhezivna molekula – 1 [CAM-], vaskularne celularne adhezivne molekule [VCAM-1], P-selektina), inhibira formaciju masnih stanica in vitro te smanjuje makrofagu fagocitnu aktivnost.⁹⁶ Rezistin koji luče primarno makrofazi i korelira s markerima upale povećava ekspresiju VCAM-1 i ICAM-1 te povećava ekspresiju monocitnog kemoatraktivnog proteina-1.^{97,98} Stoga, adiponektin i rezistin interferiraju sa monocitnom adherencijom na vaskularni endotel, promovirajući dalje monocitnu migraciju u subendotelni prostor, što je jedan od ključnih elemenata u nastanku ateroskleroze.⁹⁹

Klinički dokaz za povezanost MetS i ateroskleroze vidi se u činjenici da osobe sa MetS imaju ultrazvučno prisutan veći IMT (engl. carotida intima-media thickness) tj. zadebljanje intime i medije karotidnih arterija, ujedno i veći „plaque-score“ i pojavnost plaka nego osobe bez MetS.¹⁰⁰

1.5 Pojavnost metaboličkog sindroma u općoj populaciji

Literaturni podaci o učestalosti MetS razlikuju se ovisno o dobi, spolu, te u raznim regijama svijeta. Prema starijim podacima učestalost je 3.0-3-4% u općoj populaciji¹⁰¹, 5.5% u bolničkoj populaciji¹⁰². Učestalost MetS u općoj populaciji diljem svijeta danas se kreće između 10 i 55% ovisno o analiziranoj populaciji.¹⁰³

U populaciji iznad 20 godina učestalost je oko 16%¹⁷ i povećava se.¹⁰⁴

Učestalost metaboličkog sindroma raste s dobi tako da je u populaciji od 20-29

godina učestalost oko 6.7 %, dok je u populaciji iznad 70 godina učestalost čak 42%.¹⁰⁵

Prema američkim podacima MetS zahvaća četvrtinu američke populacije.¹⁰⁶ Učestalost MetS se ponešto razlikuje u istoj populaciji ovisno o tome koja se od definicija primjenjuje. Tako je u jednoj studiji iz Španjolske učestalost značajno veća ako se uzmu kriteriji prema IDF (41%), odnosno 29.8 % ako su uzeti kriteriji prema ATP III klasifikaciji.¹⁰⁷

Učestalost MetS u populaciji žena i muškaraca različita je u različitim krajevima svijeta. Tako je po jednoj studiji učestalost u afro-američkih muškaraca 37% dok je afro-američkih žena ista čak 57%.¹⁰⁶ O visokoj učestalosti MetS u žena govore i podaci iz Turske gdje 40% žena ima MetS. Učestalost MetS jako se razlikuje i unutar više etničkih skupina u jednoj zemlji, o čemu govore podaci iz Kanade.¹⁰⁸

Prema nekim studijama pojavnost MetS, inzulinske rezistencije i abdominalne pretilosti raste do 80-te godine života a zatim opada.¹⁰⁹

U populaciji kardioloških pacijenata oko 40% ima MetS.⁸⁵

U Hrvatskoj postoje podaci za regiju Baranje u kojoj je učestalost MetS oko 40% (35% u muškaraca i 42% u žena)¹¹⁰ te za populaciju hrvatskih otoka gdje je učestalost MetS oko 34%.¹¹¹

1.5.1 Metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti

Pojedinci s MetS imaju veliku incidenciju kardiovaskularnih događaja.^{112,113} Prema podacima iz literature MetS je čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.¹¹⁴⁻¹¹⁹ Štoviše, kardiovaskularni rizik se povećava sa brojem prisutnih sastavnica metaboličkog sindroma.^{120,121}

Rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta u skupini sa MetS je prema nekim autorima povećana za dva do tri puta u odnosu na ispitanike koji nemaju MetS¹²², dok je rizik za ukupnu smrtnost povećan za 1,5.¹²³

Neki autori nalaze da je utjecaj MetS na kardiovaskularne bolesti najizraženiji u muškaraca srednje dobi, dok drugi nalaze veću korelaciju u starijoj populaciji.¹²⁴⁻¹²⁶

Razlike u utjecaju dobi na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u bolesnika s MetS mogu biti uzrokovane dosad neotkrivenim zemljopisnim utjecajima u različitim dijelovima svijeta (npr. Finska vrs Australija i Novi Zeland).

Ključna poveznica između MetS i kardiovaskularnog rizika mogla bi biti u reduciranoj bioraspoloživosti endotelom proizvedenog dušičnog oksida.¹²⁷

Uzajamna povezanost između pretilosti, inzulinske rezistencije, endotelne disfunkcije i upale su čini se središnji mehanizmi MetS.¹²⁸

1.6 Utjecaj pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma na kardiovaskularne bolesti

1.6.1 Šećerna bolest i intolerancija glukoze

Postoje mnoga istraživanja koja ukazuju na povezanost između prisutnosti šećerne bolesti i lošijeg ishoda u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.¹²⁹⁻¹³¹

Pokazalo se da značajna proporcija bolesnika zaprimljenih u bolnicu zbog akutnog infarkta miokarda koji do tada nisu znali za šećernu bolest ima ili pravi dijabetes ili intoleranciju glukoze otkrivenu OGTT testom kod otpusta iz bolnice i 3 mjeseca nakon hospitalizacije.¹³²

Prema nekim podacima šećerna bolest predisponira k četiri do šest puta povećanom riziku za cerebrovaskularni inzult i infarkt miokarda¹³³, rizik za pojavu infarkta je

naročito povišen u žena sa šećernom bolešću.¹³⁴

Poremećena tolerancija glukoze je povezana sa povećanim brojem rizičnih čimbenika za koronarnu bolest srca.¹³⁵ Inzulinska pak rezistencija i u nedijabetičara tijekom akutnog infarkta miokarda predisponira primjerice k većem stupnju restenoze stenta nakon perkutane koronarne intervencije.¹³⁶

1.6.2 Centralna abdominalna pretilost

Framinghamska studija (eng. Framingham Heart Study) stavlja tjelesnu težinu kao 3. čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, prije povišenog krvnog tlaka i pušenja, a odmah iza dobi i razine kolesterola u krvi.¹³⁷

Pretili imaju češće arterijsku hipertenziju, ali i neovisno o hipertenziji imaju povećan rizik za hipertrofiju stijenke lijevog ventrikula, posebice ekscentrične kao i za maligne poremećaje srčanog ritma. Pretilost nadalje ima značajni učinak na lipidogram, povećava trigliceride i smanjuje HDL kolesterol, doprinosi razvoju metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2. Kod pretilih osoba zabilježena je visoka razina medijatora upale, posebice hs CRP-a.¹³⁸

Pretilost ometa funkciju lijevog ventrikula, na taj način da prvo dolazi do promjena dijasoličke funkcije koja je neovisna o tipu remodelacije stijenki LV, a potom i sistoličke funkcije te postepeno dolazi do razvoja dilatativne kardiomiopatije.

Trećina pretilih osoba ima klinički dokazano zatajivanje srca, a vjerojatnost popuštanja srca raste s trajanjem pretilosti i njenom težinom. Nakon 20-25 godina pretilosti vjerojatnost kardijalne dekompenzacije je čak od 66-93%.¹³⁹

Iako debljina predstavlja povišen rizik za kardiovaskularne događaje spominje se i termin tzv. „paradoksa kod zatajivanja srca“, prema kojem je veći BMI povezan s boljim preživljenjem nakon multivarijantnih analiza.

S druge strane pokazalo se da su kaheksija i daljnji gubitak na težini u bolesnika sa

srčanim popuštanjem stupnja NYHA IV nezavisni predskazatelj rizika za povišeni mortalitet.¹⁴⁰

Povećana abdominalna pretilost predstavlja povećan kardiovaskularni rizik i u bolesnika koji nemaju inzulinsku rezistenciju.^{141,142}

U pogledu pretilosti i infarkta miokarda neki autori nalaze da je visina BMI obrnuto proporcionalna mortalitetu tijekom infarkta miokarda, što je pak u suprotnosti s utjecajem omjera struk/bok (WHR) na povećani mortalitet tijekom infarkta miokarda.^{143,144} Prema nekim je podacima centralna abdominalna pretilost povezana s većim stupnjem nekroze miokarda tijekom akutnog infarkta.¹⁴⁵

Podaci glede utjecaja pretilosti na dugoročno preživljavanje nakon infarkta miokarda se razlikuju. Dok jedni nalaze da je abdominalna pretilost nezavisni čimbenik rizika sveukupnog mortaliteta nakon infarkta miokarda, posebice u muškaraca¹⁴⁶, drugi smatraju da bolesnici sa višim BMI koji su preboljeli akutni infarkt miokarda imaju bolje dugoročno preživljavanje.¹⁴⁷

1.6.3 Dislipidemija

Mnoge prospektivne epidemiološke studije su ukazale na pozitivnu povezanost između povišene razine triglicerida i koronarne bolesti srca.^{148,149}

Međutim, rane multivarijantne analize nisu identificirale povišene serumske trigliceride kao nezavisni čimbenik rizika za koronarnu bolest srca.¹⁵⁰

Uzrok tome može biti u velikom broju interkoleriranih varijabli povezanih s povećanjem serumskih triglicerida. Metabolizam lipoproteina je naime međusobno povezan te povišena razina triglicerida može biti istovremeno povezana sa signifikantnom korelacijom u razini ukupnog, LDL i HDL kolesterola.

Nadalje, postoji stroga epidemiološka povezanost između niske razine HDL

kolesterola i povećanog rizika za koronarnu bolest srca.¹⁵¹⁻¹⁵³

Nasuprot tome povišene vrijednosti HDL kolesterola smanjuju kardiovaskularni rizik. Epidemiološke studije upućuju na činjenicu da smanjenje HDL kolesterola za 1% povećava kardiovaskularni rizik za 2-3%.¹⁵²

Prema novim istraživanjima tzv. trigliceridi/HDL omjer, odnosno visoki trigliceridi uz sniženi HDL predskazatelj su prvog koronarnog sindroma u muškaraca¹⁵⁴, sveukupnog mortaliteta u žena sa suspektnom ishemijom miokarda.¹⁵⁵ Povišen omjer triglicerida i HDL-a predskazuje rašireniju /ekstenzivniju/ koronarnu bolest srca.¹⁵⁶ Prema nekim autorima hipertrigliceridemija je kao izolirani poremećaj povezana s kardiovaskularnim bolestima, kao i s MetS.¹⁵⁷

1.6.4 Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija je dobro poznati čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti.

Koronarna bolest u muškaraca (8.2%) te cerebrovaskularni inzult u žena (5.2%) su najčešće prve komplikacije višegodišnje arterijske hipertenzije.¹⁵⁸

Postoje podaci da već granično-normalan povišen tlak (nekad zvan „borderline“ hipertenzija) predstavlja povećan kardiovaskularni rizik. 10-godišnja kumulativna incidencija kardiovaskularnih događaja u populaciji od 35-64 godine s graničnom hipertenzijom bila je 4% u žena i 8% muškaraca. U starijoj dobnoj skupini (od 65-90 godina) ista incidencija bila je 18% u žena i čak 35% u muškaraca.¹⁵⁹

Poveznica između arterijske hipertenzije i akutnih koronarnih sindroma je dvojaka: pojedini rizični čimbenici su zajednički za obje bolesti, kao što su genetski čimbenici, inzulinska rezistencija, simpatička hiperaktivnost i vazoaktivne supstance (tipa angiotenzina-II), s druge strane hipertenzija je povezana s razvojem ateroskleroze koja pak dovodi do koronarne bolesti srca i akutnog koronarnog sindroma.¹⁶⁰

Postoje podaci da prethodno prisutna arterijska hipertenzija povišuje rizik srčanog popuštanja u bolesnika s akutnim infarktom miokarda.¹⁶¹

1.6.5 Mikroalbuminurija

Neka istraživanja ukazuju na to da je mikroalbuminurija predskazatelj za povišeni rizik od komplikacija tijekom infarkta miokarda¹⁶² te da bolesnici s mikroalbuminurijom imaju opsežniji infarkt miokarda, čak ako se radi o bolesnicima koji nemaju šećernu bolest, ali imaju arterijsku hipertenziju.¹⁶³ Prema nekima mikroalbuminurija nazočna tijekom infarkta miokarda je strogi predskazatelj jednogodišnjeg mortaliteta nakon infarkta miokarda.¹⁶⁴

1.7 Metabolički sindrom, spol i socioekonomski status

Učestalost metaboličkog sindroma ovisno o spolu se razlikuje u raznim krajevima svijeta, uz to je prisutna i razlika ovisno o rasnoj pripadnosti.

U europskoj populaciji MetS je češći u žena, tako da je prema nekim podacima isti prisutan u 24.9% žena i u 17.4 % muškaraca.¹⁶⁵

Za veću učestalost MetS u žena govore i američki podaci, gdje je ista izrazito visoka u afro-američkih žena i to čak 57% prema 37% u muškaraca.¹⁰⁶

Podaci su suprotni u azijskoj populaciji gdje prema Tajvanskim rezultatima oko 20% muškaraca i 15% žena ima metabolički sindrom.¹⁶⁶ U Hrvatskoj postoje podaci za unutrašnjost Hrvatske, tj. Baranju gdje je učestalost MetS prema kriterijima SZO 38% u žena i 26% u muškaraca.¹¹⁰

Glede socioekonomskog statusa i pojavnosti metaboličkog sindroma postoje podaci

da je u adolescentskoj dobi MetS devet puta češći u djece iz bogatijih obitelji.¹⁶⁷ U odrasloj populaciji negativni socioekonomski pokazatelji koji predisponiraju češćoj pojavi MetS su niži stupanj edukacije i lošije plaćena zanimanja, što se odnosi uglavnom na žensku populaciju.¹⁶

1.8 Metabolički sindrom i tjelesna aktivnost

U adolescentskoj populaciji MetS je pet puta češći u skupini sa niskom tjelesnom aktivnošću u odnosu na skupinu s visokom tjelesnom aktivnošću.¹⁶⁷

Tjelesna aktivnost blagotvorno utječe na smanjenje rizika od metaboličkog sindroma, posebice u muškaraca. Smanjenje rizika proporcionalno je stupnju tjelesne aktivnosti u tijeku jednog tjedna izraženog u „metaboličkim ekvivalentima“ ili „MET“-ima. Tako ljudi sa blagom tjelesnom aktivnošću (2-3 x tjedno blaga tjelesna aktivnost od 3-4 MET-a kroz 30-40 minuta) imaju već 44% manji rizik za pojavu MetS u odnosu na potpuno inaktivne osobe, dok osobe s visokim stupnjem tjelesne aktivnosti (4-5x tjedno tjelesna aktivnost od ≥ 6.5 MET-a u trajanju 45-60 minuta) imaju čak 88% smanjen rizik za razvoj MetS u odnosu na tjelesno inaktivne osobe. U žena je povezanost između tjelesne inaktivnosti i razvoja MetS manje jasna.¹⁶⁸

U osoba sa već prisutnim MetS regularna 20-tjedna aerobna tjelesna aktivnost signifikantno smanjuje prisutnost MetS. U studiji na 621 ispitaniku koji su 20 tjedana imali redovnu umjerenu tjelesnu aktivnost 3x tjedno u trajanju od 30 minuta od početnih 105 ispitanika sa MetS (ili 16,9%) nakon 20 tjedana čak 32 ispitanika nisu više imali MetS tj. samo 11,8% nakon 20 tjedana je imalo MetS.¹⁶⁹

Tjelesna aktivnost, čini se, indirektno preko smanjenja MetS i njegovih čimbenika utječe na smanjenje rizika za infarkt miokarda i cerebrovaskularnog inzulta.¹⁷⁰

1.9 Metabolički sindrom, inzulinska rezistencija i srčana funkcija

Inzulinska je rezistencija važan patogenetski čimbenik u nastanku zatajenja srca.

Arterijska hipertenzija, hipertrofija lijeve klijetke i disfunkcija lijeve klijetke česte su kod bolesnika s inzulinskom rezistencijom i dobro koreliraju s pojavom srčanog popuštanja.¹⁷¹⁻¹⁷³

Glavni patofiziološki mehanizam oštećenja srčane funkcije u bolesnika s inzulinskom rezistencijom je oštećenje adaptivnih mehanizama prilagodbe energetskog metabolizma srčanog mišića na ozljedu ili povećane zahtjeve.

Miokard je jedan od metabolički najaktivnijih organa u tijelu. Za zadovoljavanje dnevnih potreba miokarda za energijom (održavanje celularne homeostaze i kontraktilne funkcije) stvara se i troši oko 5 kilograma ATP-a u staničnim energetskim ciklusima. U normalnim uvjetima vodeći izvor energije za miokard su slobodne masne kiseline, dok je u stresnim uvjetima (tipa ishemije, tlačnog opterećenja, hipoksije itd.) glukoza daleko povoljniji izvor energije budući da je za proizvodnju jednake količine ATP-a potrebna manja količina kisika nego tijekom proizvodnje iz masnih kiselina.¹⁷³

Idući energetski izvor u miokardu je laktat koji nastaje u anaerobnim uvjetima i metabolizira se kada se organizam oporavlja od duga kisika.

U uvjetima inzulinske rezistencije su adaptivni mehanizmi oštećenog srca značajno sniženi. Tada se aktiviraju maladaptivni mehanizmi koji uključuju povećanu oksidaciju slobodnih masnih kiselina, koje su u povećanoj koncentraciji nazočne u krvotoku, što povećava potrošnju kisika u miokardu. S druge strane, kada je povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvotoku raste i njihova koncentracija unutar miokarda što može ometati dijastoličku funkciju miocita.^{174,175}

Na srčanu disfunkciju u inzulinskoj rezistenciji dodatno utječe i smanjena sinteza dušičnog oksida, te je i u bolesnika bez manifestne koronarne bolesti srca protok krvi kroz miokard smanjen zbog endotelne disfunkcije u mikrocirkulaciji.¹⁷⁶

Dodatni čimbenici srčanog popuštanja u sindromu inzulinske rezistencije su

oksidativni stres, povećana razina upalnih medijatora (TNF α , endotelin) kao i povišena razina kontraregulatornih hormona tipa kateholamina te aktivacija renin-angiotenzin-aldosteronske osovine uz povišenu razinu vazopresina.^{172,173}

Ostali kontraregulatorni hormoni poput hormona rasta, kortizola i glukagona su također povišeni uslijed srčanog zatajenja i vode do daljnjeg pogoršanja inzulinske rezistencije.¹⁷²

1.10 Akutni koronarni sindrom

Pojam akutni koronarni sindrom (AKS) obuhvaća kliničke sindrome uzrokovane naglim smanjenjem protoka krvi kroz koronarne arterije s posljedičnom ishemijom dijela miokarda koji opskrbljuje sužena koronarna arterija.

AKS obuhvaća akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnu anginu pektoris (UA). Dobro je poznato da $\frac{1}{4}$ bolesnika sa AKS imaju STEMI, dok $\frac{3}{4}$ bolesnika imaju UA/NSTEMI.¹⁷⁷

Uzrok akutnog koronarnog sindroma je najčešće okluzivna aterosklerotska bolest koronarnih arterija, tj. aterotromboza. Akutni koronarni sindrom obično naglo nastaje kao posljedica ozljede ili rupture aterosklerotskog plaka uz sekundarnu pojavu tromba koji može djelomično ili potpuno opstruirati lumen koronarne arterije te onemogućiti opskrbu miokarda krvlju u perfuzijskom području dotične koronarne arterije.¹⁷⁸⁻¹⁸² Ukoliko ne postoji dostatan kolateralni krvotok, a ishemija dovoljno dugo potraje, dolazi do posljedične nekroze miokarda. Kod kronične koronarne bolesti za kliničko značajnu se smatra artbitrarno uzeta stenoza koronarne arterije plakom od 70%. U akutnom koronarnom sindromu važniju ulogu igra sastav koronarnog plaka nego njegov prethodni stupanj stenozе, tj. prilikom nastanka rupture tlaka beznačajno je da li je on bio prethodno klinički značajan i uzrokovao signifikantnu stenozu. Prema patoanatomskim istraživanjima većina plakova koji uzrokuju akutni koronarni sindrom imaju tanki fibrozni pokrov iznad lipidne jezgre i

značajnu upalnu reakciju u njemu. Takvi se plakovi nazivaju nestabilnima jer su skloni rupturi. Sklonost plaka rupturi ovisi o količini njegove lipidne jezgre, o stupnju upalne aktivnosti unutar ateroma, a obrnuto je proporcionalna debljini fibroznog pokrova.

Zbog povišene upalne aktivnosti unutar plaka povišena je aktivnost protrombotičkih čimbenika kao fibrinogena i Von Willdenbrandova faktora, dok je aktivnost prirodnih fibrinolitičkih čimbenika poput tkivnog aktivatora plazminogena i drugih slabije aktivna.

U patogenezi akutnog koronarnog sindroma bitnu ulogu ima i fragmentiranje ugrušaka uslijed čega dolazi do distalne embolizacije. Aktivirani trombociti i nakupine trombocita i leukocita emboliziraju distalnu koronarnu mikrocirkulaciju i mogu dovesti do fokalnih mionekroza.

Ključni kriterij za postavljenje dijagnoze akutnog koronarnog sindroma su klinička slika, elektrokardiografske promjene i porast kardioselektivnih enzima (troponina) u srčanom infarktu. Ako je u elektrokardiogramu prisutna akutno nastala perzistentna elevacija ST-spojnice ili akutno nastao blok lijeve grane ovakav oblik akutnog koronarnog sindroma se naziva infarktom miokarda sa ST elevacijom ili “STEMI” (engl. “ST elevation myocardial infarction”). Ovakve elektrokardiografske promjene su u pravilu uzrokovane potpunom okluzijom jedne od triju epikardnih koronarnih arterija te dovode do potpunog prekida dovoda krvi distalno od mjesta okluzije, što zahtijeva hitnu primjenu neke od reperfuzijskih metoda budući da ovaj oblik akutnog koronarnog sindroma ima najveći procijenjeni rizik od smrtnog ishoda i drugih komplikacija. Akutni infarkt miokarda bez ST elevacije ili novonastalog bloka lijeve grane naziva se non-STEMI ili NSTEMI (engl. “non ST elevation myocardial infarction”). Patoanatomske uzrokovane stenozom koronarne arterije visokog stupnja ali uz bar minimalni protok krvi distalno od stenoze te je hitno intervencijsko liječenje indicirano u visoko rizičnih bolesnika. Nestabilna angina pectoris je patofiziološki, po kliničkoj slici i liječenju slična NSTEMI-ju, no u daljnjem tijeku ne dolazi do porasta kardioselektivnih enzima.^{183,184}

Kratkoročno je preživljenje u bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom najveće u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris.¹⁸⁵ Nasuprot tome, dugoročno preživljenje

je kraće u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i infarktom miokarda bez ST elevacije u odnosu na bolesnike sa infarktom miokarda sa ST elevacijom.¹⁸⁶ Čini se da je uzrok tome u preegzistentno opsežnijoj koronarnoj bolesti srca u bolesnika s nestabilnom anginom pectoris te infarktom miokarda bez ST elevacije, dok infarkt miokarda sa ST elevacijom kao što je već spomenuto vrlo često nastaje kao posljedica ruptуре hemodinamski “beznačajnog” ali nestabilnog plaka.

1.11 Metabolički sindrom i koronarna bolest srca

Postoje istraživanja koja kažu da MetS predisponira k ranijem stupnju koronarne bolesti srca u asimptomatskih bolesnika, što je dokazano upotrebom intra-vaskularnog ultrazvuka /“IVUS“-a/ u bolesnika s normalnim koronarogramom. U tih bolesnika koncentracija serumskog adiponektina /povezana s MetS/ bila je strogi predskazatelj stupnja rane koronarne ateroskleroze.¹⁸⁷ Postotak volumena plaka je u toj studiji značajno veći u bolesnika s MetS nego bez MetS. Bolesnici s MetS imaju nadalje veći postotak abnormalnosti plaka, kao što su ekscentričnost, kalcifikacije i nakupine masnoća nego oni bez MetS.

Prema nekim istraživanjima pojavnost koronarne bolesti srca (CHD) je povezana s prisustvom MetS, ali samo ako se uzme MetS po kriterijima JSIM i AHA/NHLBI, ne i po IDF kriterijima. U bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bolesnici s MetS imaju tendenciju k opsežnijem infarktu miokarda te većem postotku akutnih komplikacija kao što su neurološki incidenti, akutna renalna insuficijencija, potreba za operativnim liječenjem (CABG) ili potrebom za opetovanom perkutanom koronarnom intervencijom (PCI).¹⁸⁸

U bolesnika s kroničnom renalnom insuficijencijom koji dožive akutni koronarni sindrom MetS je strogi predskazatelj raširenije koronarne bolesti, srčane smrti i MACE događaja.¹⁸⁹ U tih bolesnika MetS je prisutan u čak 76% slučajeva, a statistički je češća i stenoza stabla lijeve koronarne arterije („left main“).

Kardiovaskularni rizik u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom raste sa brojem prisutnih pojedinih sastavnica metaboličkog sindroma. Prema nekim podacima nizak HDL od svih sastavnica metaboličkog sindroma najbolje korelira sa rizikom za kardiovaskularne komplikacije tijekom akutnog koronarnog sindroma.¹⁹⁰

Bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom i MetS imaju veći postotak srčanog popuštanja^{191,192} kao i lošije dugoročno preživljenje nego oni bez MetS.¹⁸²

1.12 Učestalost metaboličkog sindroma u populaciji sa koronarnom bolešću srca i infarktom miokarda

Skoro polovica bolesnika (49%) s koronarnom bolešću srca zadovoljava kriterije za MetS iako je pojavnost istog u općoj praksi često podcijenjena.¹⁹³

U dosadašnjoj literaturi postoje određeni podaci o incidenciji MetS u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Opisana incidencija MetS u populaciji sa IM je prema dosadašnjim podacima, ovisno o kriterijima koji su uzeti između 46 i 60%.^{190,191,194,195}

U dobrog dijela bolesnika s akutnim infarktom miokarda se tijekom hospitalizacije po prvi puta dijagnosticira šećerna bolest ili intolerancija glukoze na temelju OGTT testa, tj. infarkt miokarda je u njih zapravo prva otkrivena komplikacija šećerne bolesti.¹⁹⁶

Unatoč poznatoj činjenici da je MetS čest u bolesnika s akutnim infarktom miokarda prema nekim podacima još uvijek je u toj populaciji premalo dijagnosticiran.¹⁹⁷

2. Hipoteza i ciljevi istraživanja

2.1 Hipoteza istraživanja

Hipoteza ovog istraživanja je da bolesnici s akutnim koronarnim sindromom i MetS imaju opsežniji infarkt miokarda (mjeren metodom “peak CPK” i “peak MB-CPK”), veću učestalost ponovljenog miokarda, veću stopu srčanog popuštanja i veću bolničku smrtnost nego pacijenti bez MetS.

Također je hipoteza da je u žena s MetS prisutan opsežniji infarkt miokarda i veća stopa srčanog popuštanja nego u muškaraca, te da prisutnost MetS predstavlja čimbenik rizika za opsežniji infarkt miokarda i srčano popuštanje u odnosu na bilo koju pojedinačnu sastavnicu MetS.

2.2 Ciljevi istraživanja

- u bolesnika s infarktom miokarda (STEMI i NSTEMI) odrediti veličinu infarkta miokarda metodom “peak-CPK” i “peak-MB-CPK” u skupinama bolesnika sa i bez MetS
- u bolesnika s infarktom miokarda odrediti veličinu infarkta miokarda u muškaraca i žena sa i bez MetS
- u bolesnika s infarktom miokarda usporediti veličinu infarkta u skupini bolesnika sa i bez MetS
- u bolesnika s infarktom miokarda odrediti veličinu infarkta u oba spola ovisno o prisutnosti MetS
- usporediti veličinu infarkta u skupinama s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma u odnosu na skupinu(e) bolesnika koji nemaju prisutne te sastavnice MetS

- u svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom odrediti učestalost srčanog popuštanja (dijagnosticiranog fizikalnim pregledom i radiološki) u skupini bolesnika sa i bez MetS te u skupinama s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma
- u svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom odrediti stupanj srčanog popuštanja u oba spola u odnosu na prisutnost MetS
- odrediti istisnu frakciju lijeve klijetke ehokardiografski Simsonovom metodom
- odrediti bolničku smrtnost u bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

3. Bolesnici i metode istraživanja

3.1 Bolesnici

U istraživanje je uključeno 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromima tipa infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI), infarkta miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) te nestabilnom anginom pektoris. U istraživanje su uključeni bolesnici izabrani metodom slučajnog odabira zaprimljeni u koronarnu jedinicu Zavoda za kardiologiju Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu, u razdoblju od 01. siječnja 2006. do 30. lipnja 2007. godine. Cilj istraživanja i metode su objašnjeni svim bolesnicima, te su uključeni u istraživanje samo bolesnici koji su dali verbalni pristanak.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava.

3.2 Metode istraživanja

Varijable analizirane u istraživanju uključivale su:

- 1) demografske podatke bolesnika (dob, spol, omjer struk/bok, indeks tjelesne težine). U pogledu dobi postoje podaci da su bolesnici sa MetS koji imaju infarkt miokarda stariji¹⁹¹, dok glede spola žene koje imaju AKS su signifikantno starije od muškaraca¹⁹⁴
- 2) pridružene bolesti (intoleranciju glukoze, šećernu bolest, arterijsku hipertenziju)
- 3) laboratorijske parametre: maksimalne vrijednosti srčanih enzima (CK, MB-CK izraženih u IU/ml), koje su određivane svakih 8 sati do pojave vršne vrijednosti i opadanja enzima. Vršna vrijednost srčanih enzima uzeta je kao "surogat" za određivanje opsega, tj. veličine infarkta miokarda. Nadalje, određivane su serumske vrijednosti troponina, HbA1c, kreatinina, HDL frakcije kolesterola, serumski trigliceridi, prisutnost mikroalbuminurije, vrijednosti glukoze u venskoj krvi (GUK) kod prijema, leukocita kod prijema te serumske vrijednosti glukoze natašte uzete 4. i 5. dan nakon prijema
- 4) ehokardiografske parametre (ejekcijsku frakciju lijeve klijetke)
- 5) prethodnu anamnezu (anamneza prethodno preboljelog infarkta miokarda- postoje podaci da bolesnici s metaboličkim sindromom imaju veću incidenciju prethodnog infarkta miokarda¹⁹⁵)
- 6) bolničku smrtnost

Metabolički sindrom je dijagnosticiran u skladu sa kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije^{15,20,24}.

Dijagnosticirana šećerna bolest ili intolerancija glukoze ili inzulinska rezistencija uz prisutna dva ili više slijedećih kriterija:

1. hipertrigliceridemija/ili niske vrijednosti HDL kolesterola
2. arterijska hipertenzija
3. androdini tip adipoziteta ili visoke vrijednosti indeksa tjelesna mase te
4. mikroalbuminurija

Šećerna bolest i intolerancija glukoze dijagnosticirane su prema kriterijima SZO.

198

Krvni tlak je mjeran živinim sfingomanometrom i izražen u milimetrima žive. Hipertenzija je dijagnosticirana prema kriterijima Europskog udruženja za hipertenziju i kardiologiju (ESH/ESC); sistoličke vrijednosti preko 140 mmHg te dijastoličke preko 90 mmHg, vrijednosti izmjerene 3 puta u intervalima od 10 minuta tri uzastopna dana ukoliko je hipertenzija zabilježena po prvi puta, ili na temelju anamneze arterijske hipertenzije. Kod bolesnika sa šećernom bolešću povišenim tlakom smatrao se sistolički iznad 135, odnosno dijastolički iznad 85mmHg.¹⁹⁹

Vrijednosti triglicerida i HDL-kolesterola u serumu određivani iz uzoraka venske krvi uzetih natašte. U skladu sa SZO sve vrijednosti triglicerida iznad 1,7 mmola/L su klasificirane kao hipertrigliceridemija, vrijednosti HDL kolesterola su klasificirane kao niske ukoliko su ispod 0,9 mmola/L u muškaraca ili ispod 1,0 mmol/L u žena.²⁰⁰

Androidni tip pretilosti je prema definiciji SZO, mjerenjem omjera struk/bok (WHR) - ukoliko je omjer veći od 0,9 u muškaraca tj. 0,85 u žena, ili je BMI (indeks tjelesne mase) preko 30kg/m² smatra se da bolesnik ima androidni tip pretilosti.^{201, tablica 1}

Mikroalbuminurija je mjerena semikvantitativnom metodom pomoću CLINITEK trakica za urin: signifikantna mikroalbuminurija se javlja kada su vrijednosti u urinu iznad 20ug/min ili više, ili kada je omjer kreatinin/albumin 20mg/g ili više.²⁰²

Srčano popuštanje dijagnosticirano je zastojnim promjenama na rtg snimci srca i pluća te na temelju fizikalnih znakova ili simptoma srčanog popuštanja. Za prisutnost

srčanog popuštanja uzet je jedan ili više od slijedećih simptoma i fizikalnih znakova:

- dispneja, ortopneja
- auskultatorni ili perkutorni nalaz zastoja na plućima
- prisutnost S3 galopa²⁰³

Za prisutnost srčanog popuštanja uziman je stupanj II ili više prema Killipovoj klasifikaciji.²⁰⁴

Prethodni srčani infarkt određen je na temelju anamneze i medicinske dokumentacije.

3.3 Statističke metode

Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja (M) i standardna devijacija (SD).

Dihotomne varijable su prikazane kao postotak. Studentov t test je upotrijebljen za komparaciju kontinuiranih varijabli, dok je Fischerov Exact Test uzet za komparaciju dihotomnih varijabli. Vrijednost $p < 0,05$ smatra se statistički signifikantnom.

Sve statističke analize su učinjene na IBM SPSS Statističkom 19 softweru.

Za statističku signifikantnost prethodnog infarkta kao i postinfarktnog srčanog popuštanja koristio se χ^2 test. Ista se metoda koristila za razlikovanje incidencije metaboličkog sindroma u bolesnika s infarktom sa ST elevacijom tj. bez ST elevacije te nestabilnom anginom pectoris. Učestalost metaboličkog sindroma prikazana je kao postotak (%).

Od parametrijskih testova koristila se analiza varijance (stupnjevanje težine infarkta miokarda na temelju vršnih vrijednosti CK, MB-CK, analiza EF u bolesnika s i bez metaboličkog sindroma). Koristio se i t-test nezavisnih uzoraka-analiza prema dobi.

4. REZULTATI

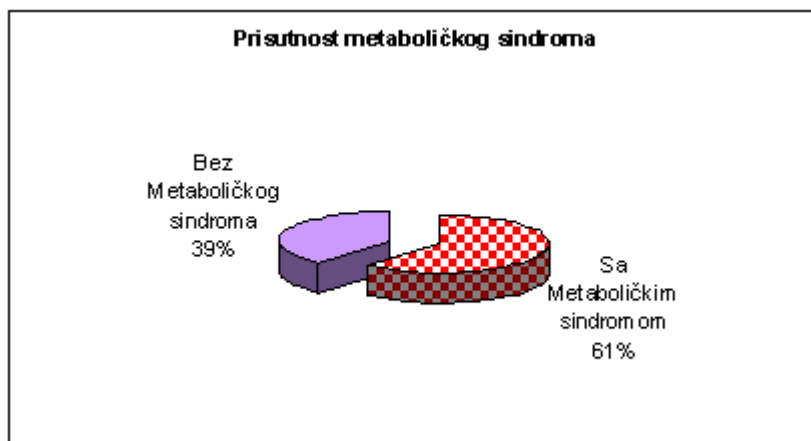
4.1 Epidemiološki pokazatelji kod svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

U istraživanje je uključeno 230 bolesnika koji su zaprimljeni u koronarnu jedinicu Kliničke bolnice Dubrava tijekom 2006. i 2007. godine.

Od 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom 141 (61.3%) je ispunjavao kriterije za MetS prema SZO dok 89 bolesnika (38.7%) nije imalo MetS (Tablica 2).

Tablica 2: Prisutnost Metaboličkog sindroma

PRISUTNOST METABOLIČKOG SINDROMA	N	(%)
Sa metaboličkim sindromom	141	61,3%
Bez metaboličkog sindroma	89	38,7%
Ukupno:	230	100%



MetS bio je prisutan u 92 od 152 muških bolesnika (60,5%) te u 49 od 78 bolesnica (62,8%) tako da nije postojala signifikantna razlika u prisustvu MetS između spolova.

Od ukupnog broja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom 47 je imalo nestabilnu anginu pectoris, 92 infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) te 91 infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI). Žene s akutnim koronarnim sindromom su u ovom uzorku bile starije (prosječna dob 68,28 godina) nego muškarci (srednja dob 63,29 godina).

Srčano popuštanje (stupnja Killip II ili više) kod prijema u bolnicu je imalo ili tijekom hospitalizacije razvilo 89 od 230 bolesnika, tj. srčano popuštanje bilo je prisutno u 38,69 % bolesnika i odsutno u 61,3% bolesnika. (Tablica 3).

Nije bilo razlike u standardnoj kardijalnoj medikamentoznoj terapiji u obje skupine. Svi bolesnici s infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) bili su podvrgnuti urgentnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), dok su neki bolesnici s infarktom miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilnom anginom pectoris koji su imali visok "TIMI-score" (tj. Thrombolysis in Myocardial Infarction-Study group (TIMI) rizični "score") podvrgnuti urgentnoj ili odloženoj perkutanoj koronarnoj intervenciji tijekom hospitalizacije.

Tablica 3: Bolesnici prema spolu, prosječnoj dobi, tipu AKS i srčanom popuštanju

Prisutnost metaboličkog sindroma		NEMA		IMA		p
		N	%	N	%	
SPOL	Muški	60	39,5%	92	60,5%	
	Ženski	29	37,2%	49	62,8%	
	Ukupno:	89	38,7%	141	61,3%	
Prosječna dob	Muški	62,19		64,11		
	Ženski	66,17		69,30		0,875
Tip AKS	Nestabilna angina	47				
	STEMI	92				
	NSTEMI	91				
	Ukupno:	230				

		N	%	N	%	p
Srčano popuštanje (Killip > I)	Prisutno	25	28,1%	64	71,9	
	Odsutno	77	54,6%	64	45,4	0,012

4.2 Epidemiološki pokazatelji u bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Od 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom 183 je imalo akutni infarkt miokarda. Od 183 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda 117 bolesnika ili 63,9 % imalo je MetS, dok 66 bolesnika ili 36,1 % nije imalo MetS. 122 bolesnika ili 66,7% bili su muškog spola, a 61 ili 33,3% ženskog spola. U skupini bez MetS 43 od 66 bolesnika (65,1%) je bilo muškog spola, dok je 23 bolesnika (34,9%) bilo ženskog spola. U skupini sa MetS 79 od 117 bolesnika (67,5%) je bilo muškog spola, dok je 38 bolesnika (ili 32,5%) bilo ženskog spola (Tablica 4).

Tablica 4: Distribucija bolesnika s infarktom miokarda prema spolu i metaboličkom sindromu

MetS	Spol	N (%)
.....		
NEMA	Muški	43 (65,1%)
	Ženski	23 (34,9%)
	Ukupno	66 (100%)
.....		
IMA	Muški	79 (67,5%)
	Ženski	38 (32,5%)
	Ukupno	117(100%)
.....		
Ukupno	Muški	122 (66,7%)
	Ženski	61 (33.3%)
	Ukupno	183 (100%)

Od 183 bolesnika s akutnim infarktom miokarda skupina bolesnika s MetS imala je statistički signifikantno opsežniji infarkt miokarda izražen u “peak” MB-CK [141±117 vs. 95±78 IU/mL ($t= 3,208$, $df=176$, $p= 0,002$)] i “peak” CK vrijednostima [1484 ± 1354 vs. 981±890 IU/mL ($t= 3,022$, $df= 177$, $p= 0,003$)] (Tablica 5).

Tablica 5: Prisutnost metaboličkog sindroma i težina infarkta miokarda izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

Prisutnost MetS		CK (IU/mL)				MB-CK (IU/mL)			
		N	M	SD	p*****	N	M	SD	p*****
	Ne	66	981	890	0,003	66	95	78	0,002
MetS	Da	117	1484	1354		117	141	117	

Srednja životna dob bolesnika bez MetS bila je 63,9 godina (SD 11,83), dok je srednja životna dob bolesnika s MetS bila 65,7 godina (SD 9,68). Statistička vjerojatnost da su te dvije srednje vrijednosti jednake je 0,239, što nam ne dozvoljava da ih proglasimo statistički različitim. Drugim riječima, ne možemo smatrati da dob ima utjecaja na razliku u veličini infarkta miokarda između dviju skupina.

Dok je u bolesnika bez MetS veličina infarkta miokarda bila signifikantno veća u muškaraca nego u žena, u skupini s MetS veličina infarkta miokarda bila je signifikantno veća u žena! Skupina žena s MetS je uopće bila podskupina s najopsežnijim infarktom miokarda izraženim u vršnim vrijednostima CK, MB-CK (Tablice 6, 7).

Tablica 6: Utjecaj spola na veličinu infarkta miokarda izraženog vršnom vrijednošću CK u bolesnika sa metaboličkim sindromom

CK_ (IU/mL)			
MetS	Spol	Srednja	N (%)
.....vrijednost.....			
NEMA	Muški	1176	43 (65,1%)
	Ženski	616	23 (34,9%)
	Ukupno	981	66 (100%)
.....			
IMA	Muški	1404	79 (67,5%)
	Ženski	1648	38 (32,5%)
	Ukupno	1483	117(100%)
.....			
Ukupno	Muški	1324	122 (66,7%)
	Ženski	1259	61 (33,3%)
	Ukupno	1302	183 (100%)

Tablica 7: Utjecaj spola na veličinu infarkta miokarda izraženog vršnom vrijednošću MB-CK u bolesnika s metaboličkim sindromom

MB-CK (IU/mL)			
MetS	Spol	srednja	N (%)
..... vrijednost.....			
NEMA	Muški	110,7	43 (65,1%)
	Ženski	64,3	23 (34,9%)
	Ukupno	94,56	66 (100%)
.....			
IMA	Muški	130,4	79 (67,5%)
	Ženski	162,8	38 (32,5%)
	Ukupno	140,9	117(100%)
.....			
Ukupno	Muški	123,5	122 (66,7%)
	Ženski	125,6	61 (33,3%)
	Ukupno	124,2	183 (100%)

Srednja dob muških bolesnika s infarktom miokarda bila je 62,19 godina, dok je kod žena bila 66,17 godina. U skupini bolesnika s MetS srednja dob muškaraca bila je 64,11 godina, a srednja dob žena 69,3 godina. Upotrebom statističke metode kovarijance možemo zaključiti da dob ne utječe kao čimbenik na razliku u veličinu infarkta miokarda između spolova ($p=0,875$). (Tablica 8).

Tablica 8: Prosječna životna dob u bolesnika s akutnim infarktom miokarda i metaboličkim sindromom

MetS	Spol	Prosječna dob	N (%)
.....			
IMA	Muški	64,11	79 (67,5%)
	Ženski	69,3	38 (32,5%)
	Ukupno	65,7	117(100%)
.....			
NEMA	Muški	62,19	43 (66,7%)
	Ženski	66,17	23 (33,3%)
	Ukupno	63,9	66 (100%)
.....			
Ukupno	Muški	63,42	122 (33,3%)
	Ženski	68,33	61 (66,7%)
	Ukupno	65,07	183 (100%)

Svih 79 muških bolesnika s infarktom miokarda i MetS imali su istovremeno i dijabetes melitus/intoleranciju glukoze, dok je svih 38 bolesnika MetS imalo dijabetes melitus/intoleranciju glukoze. Na temelju toga možemo zaključiti da prisutnost dijabetes melitus/intolerancija glukoze nije bio značajan čimbenik koji je utjecao na razliku u težini infarkta među spolovima.

Skupina bolesnika s dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze (130 od 183 bolesnika sa infarktom miokarda) imala je također opsežniji infarkt miokarda izražen vršnim vrijednostima MB-CK [134±114, versus 99±81 IU/mL ($t=2,355$, $df=134$, $p=0,020$)] i CK [1409±1320 versus 1043±930 IU/mL ($t=2,120$, $df=135$, $p=0,036$)] u odnosu na skupinu bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze.

4.3 Težina infarkta miokarda kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

4.3.1 Težina infarkta miokarda u odnosu na pojedine sastavnice metaboličkog sindroma

4.3.1.1 Metabolički sindrom u cjelini

Od 183 bolesnika s akutnim infarktom miokarda u skupini od 66 bolesnika bez MetS srednja vrijednost vršne CK bila je 981 dok je u skupini sa prisutnim MetS srednja vrijednost vršne CK bila 1484 [1484 ± 1354 vs. 981±890 IU/mL ($t= 3,022$, $df= 177$,

p= 0,003)].

Kada se veličina infarkta miokarda izrazi u vršnim vrijednostima MB-CK u skupini bez MetS vršna vrijednost je bila 95, a u skupini sa MetS 141. [141 ± 117 vs. 95 ± 78 IU/mL ($t = 3,208$, $df = 176$, $p = 0,002$)]. (Tablica 9.1a i 9.1b).

Tablica 9.1.a: Veličina infarkta miokarda u skupinama s i bez metaboličkog sindroma izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	MetS	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Std. devijacija	Std greška srednja
CK	Nema	66	981	890	109,57
	Ima	117	1484	1354	125,14
MB-CK	Nema	66	95	78	9,63
	Ima	117	141	117	10,78

Tablica 9.1.b: Test nezavisnih uzoraka

		Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
		F	Sig.	t	df	Sig. ("2- tailed ")	Srednja razlika	Std. Greška razlika	95% Interval sigurnosti	
									donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	7,529	,007	-2,703	181	,008	-502,61	185,93	-869,5	-135,7

	Varijance nisu homogene			-3,022	176,699	,003	-502,61	166,33	-830,9	-174,4
Vršna MB- CK	Varijance homogene	8,040	,005	-2,884	181	,004	-46,36	16,08	-74,08	-14,64
	Varijance nisu homogene			-3,208	175,523	,002	-46,36	14,45	-74,88	-17,84

4.3.1.2 Dijabetes melitus/intolerancija glukoze

Kod 53 bolesnika bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze srednja vrijednost vršne CK bila je 1043, dok je kod 130 bolesnika sa dijabetes melitusom vršna vrijednost CK bila 1409 [1409±1320 versus 1043±930 IU/mL ($t=2,120$, $df=135$, $p=0,036$)].

Izraženo u vršnim vrijednostima MB-CK srednja vrijednost u skupini bolesnika bez dijabetes melitusa bila je 99, a u skupini bolesnika sa dijabetes melitusom 134 [134±114, versus 99±81 IU/mL ($t=2,355$, $df=134$, $p=0,020$)]. (Tablica 10 a, b).

Tablica 10a: Veličina infarkta miokarda u skupinama sa i bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	Dijabetes/intolerancija glukoze	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std greška srednja
CK	Nema	53	1043	930	127,76
	Ima	150	1409	1320	115,75
MB-CK	Nema	53	99	81	11,13
	Ima	150	134	114	10,00

Tablica 10b: Test nezavisnih uzoraka

		Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
		F	Sig.	t	df	Sig. ("2- tailed")	Srednja razlika	Std. greška razlika	95% Interval sigurnosti	
									donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	4,403	,037	- 1,837	181	0,68	- 365,50	198,93	- 758,01	27,02
	Varijance nisu homogene			- 2,120	135,582	,036	- 365,50	172,40	- 706,43	- 24,56
Vršna MB- CK	Varijance homogene	4,717	,031	- 2,048	181	,042	-35,24	17,21	-69,19	-1,29
	Varijance nisu homogene			- 2,355	134,465	,020	-35,24	14,96	-64,83	-5,65

4.3.1.3. Snižene vrijednosti HDL kolesterola

Od 38 bolesnika s normalnim vrijednostima HDL kolesterola i infarktom miokarda srednja vrijednost vršne CK bila je 1047 IU/mL, dok je kod 145 bolesnika sa sniženim HDL kolesterolom srednja vrijednost bila 1370 IU/mL [1370±1287 versus 1047±945 IU/mL ($t=1,445$, $df=181$, $p=0,150$)].

Izraženo u vršnim vrijednostima MB-CK srednja vrijednost je u skupini od 38 bolesnika s normalnim HDL kolesterolom bila 90 IU/mL, a u skupini sa sniženim HDL-om 133 IU/mL. [134±114 versus 99±81 IU/mL ($t=2,335$, $df=134-465$, $p=0,020$)]. (Tablica 11 a, b).

Tablica 11a: Veličina infarkta miokarda u skupinama sa i bez sniženog HDL kolesterola izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	Snižen HDL	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std. Greška srednja
CK	Nema	38	1047	945	153,24
	Ima	145	1370	1287	106,89
MB-CK	Nema	38	90	87	14,06
	Ima	145	133	110	9,10

Tablica 11b: Test nezavisnih uzoraka

	Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
	F	Sig.	t	df	Sig. ("2-tailed	Srednja razlika	Std. Greška razlike	95% Interval sigurnosti	
								donji	gornji

)				
Vršna CK	Varijance homogene	2,224	,138	-1,445	181	,150	-322,66	223,23	-763,12	117,80
	Varijance nisu homogene			-1,727	77,070	,088	-322,66	186,84	-694,70	49,38
Vršna MB-CK	Varijance homogene	3,295	,071	-2,282	181	,024	-43,80	19,19	-81,66	-5,93
	Varijance nisu homogene			-2,615	71,279	,011	-43,80	16,75	-77,19	-10,41

4.3.1.4. Arterijska hipertenzija

U skupini od 54 bolesnika bez arterijske hipertenzije srednja vrijednost vršne CK je bila 1290 IU/mL, dok je u skupini od 129 bolesnika s arterijskom hipertenzijom srednja vrijednost bila 1308 IU/mL .

Izraženo u vršnim vrijednostima MB-CK srednja vrijednost u skupini bez arterijske hipertenzije bila 126 IU/mL, dok je u skupini s hipertenzijom bila 123 IU/mL. (Tablica 12 a, b).

Tablica 12a: Veličina infarkta miokarda u skupinama s i bez arterijske hipertenzije izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	AH	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std. Greška srednja
CK	Nema	54	1290	1100	149,69
	Ima	129	1308	1283	112,92
MB-CK	Nema	54	126	100	13,61
	Ima	129	123	109	9,64

Tablica 12b : Test nezavisnih uzoraka

		Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
		F	Sig.	t	df	Sig. ("2- tailed")	Srednja razlika	Std. Greška razlika	95% Interval sigurnosti	
									donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	1,061	,304	- ,090	181	,929	-17,93	199,67	- 411,92	376,05
	Varijance nisu homogene			- 0,96	115,055	,924	-17,93	187,51	- 389,36	353,49
Vršna MB- CK	Varijance homogene	,216	,642	,159	181	,873	2,76	17,31	-31,39	36,91
	Varijance nisu homogene			,166	108,243	,869	2,76	16,68	-30,29	35,81

4.3.1.5 Hipertrigliceridemija

Od 80 bolesnika s normalnim vrijednostima triglicerida srednja vrijednost vršne CK bila je 1095 IU/mL, dok je kod 103 bolesnika s povišenim trigliceridima vršna vrijednost CK bila 1464 IU/mL. [1464±1399 versus 1095±935 IU/mL (t=2,132, df=177, p=0,034)].

Ako se uzmu u obzir vršne vrijednosti MB-CK u skupini bolesnika s normalnim trigliceridima srednja vrijednost je bila 109 IU/mL nasuprot srednjoj vrijednosti od 136 IU/mL u bolesnika povišenim trigliceridima. [136±116 versus 109±92 IU/mL (t=1,740 df=180, p=0,084)]. (Tablica 13 a i b).

Tablica 13a: Veličina infarkta miokarda u skupinama s i bez povišenih triglicerida izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	Povišeni trigliceridi	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std. Greška srednja
CK	Nema	80	1095	935	104,53
	Ima	103	1464	1399	137,81
MB-CK	Nema	80	109	92	10,27
	Ima	103	136	116	11,4

Tablica 13b : Test nezavisnih uzoraka

	Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test					
	F	Sig.	t	df	Sig. ("2-	Srednja razlika	Std. Greška	95% Interval sigurnosti

						tailed ”)		razlike	donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	11,778	,001	-2,031	181	,044	-368,68	181,53	-726,88	-10,49
	Varijance nisu homogene			-2,132	177,340	,034	-368,68	172,97	-710,03	-27,34
Vršna MB-CK	Varijance homogene	7,624	,006	-1,691	181	,093	-26,70	15,79	-57,86	4,46
	Varijance nisu homogene			-1,740	180,906	,084	-26,70	15,34	-56,98	3,58

4.3.1.6 Mikroalbuminurija

Kod 82 bolesnika s infarktom miokarda koji nisu imali mikroalbuminuriju srednja vrijednost vršne CK bila je 1320 IU/mL, a kod 101 bolesnika sa mikroalbuminurijom srednja vrijednost je bila 1289 IU/mL.

Kada se izrazi veličina infarkta pomoću MB-CK srednja vrijednost u skupini bez mikroalbuminurije bila je 129 IU/mL, a u skupini s mikroalbuminurijom 120 IU/mL. (Tablica 14 a, b).

Tablica 14a: Težina infarkta miokarda u skupinama sa i bez mikroalbuminurije izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	Mikroalbuminurija	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std. Greška srednja
CK	Nema	82	1320	1157	127,72
	Ima	101	1289	1290	128,32
MB-CK	Nema	82	129	95	10,53
	Ima	101	120	115	11,45

Tablica 14b: Test nezavisnih uzoraka

		Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
		F	Sig.	t	df	Sig. (“2- tailed”)	Srednja razlika	Std. Greška razlike	95% Interval sigurnosti	
									donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	,645	,423	,167	181	,868	30,51	183,11	- 330,80	391,82
	Varijance nisu homogene			,169	179,180	,866	30,51	181,05	- 326,75	387,77
Vršna MB- CK	Varijance homogene	1,339	,249	,523	181	,602	8,30	15,86	-23,01	39,60
	Varijance nisu homogene			,533	180,921	,595	8,30	15,56	-22,40	38,99

4.3.1.7 Povišen indeks tjelesne mase (BMI)

Kod 112 bolesnika bez povišenog BMI srednja vrijednost vršne CK bila je 1343 IU/mL, dok je srednja vrijednost u skupini od 71 bolesnika s povišenim BMI bila 1240 IU/mL.

Izraženo u vršnim srednjim vrijednostima MB-CK srednja vrijednost u skupini sa normalnim BMI bila je 123 IU/mL, a u skupini s povišenim BMI 126 IU/mL

(Tablica 15 a, b).

Tablica 15a: Veličina infarkta miokarda u skupinama sa i bez povišenog indeksa tjelesne mase (BMI) izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	Povišen BMI	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std. Greška srednja
CK	Nema	112	1343	1269	119,88
	Ima	71	1240	1168	138,67
MB-CK	Nema	112	123	103	9,47
	Ima	71	126	112	13,35

Tablica 15b: Test nezavisnih uzoraka

		Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
		F	Sig.	t	df	Sig. (“2- tailed”)	Srednja razlika	Std. Greška razlike	95% Interval sigurnosti	
									donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	,437	,509	,552	181	,582	103,07	186,73	-265,37	471,52
	Varijance nisu homogene			,562	158,061	,575	103,07	183,30	-258,97	465,12
Vršna MB-CK	Varijance homogene	,149	,700	-,183	181	,855	-2,96	16,20	-34,93	29,00
	Varijance nisu homogene			-,179	139,396	,858	-2,96	16,52	-35,63	29,71

4.3.1.8 Povišen omjer struk/bok (WHR)

Kod 49 bolesnika sa normalnim omjerom struk/bok prosječna vršna vrijednost CK bila je 1292 IU/mL, dok je kod 134 bolesnika s povišenim WHR prosječna vrijednost bila 1307 IU/mL.

Izraženo u srednjim vrijednostima MB-CK srednja vrijednost u skupini s normalnim WHR je bila 116 IU/mL, a s povišenim 127 IU/mL (Tablica 16 a, b).

Tablica 16a: Veličina infarkta miokarda u skupinama sa i bez povišenog omjera struk/bok izražena u srednjim vršnim vrijednostima CK i MB-CK

	Povišen omjer struk/bok	N	Srednja vrijednost (IU/mL)	Standardna Devijacija	Std. Greška srednja
CK	Nema	49	1292	1265	180,78
	Ima	134	1307	1220	105,36
MB-CK	Nema	49	116	105	15,06
	Ima	134	127	107	9,25

Tablica 16b: Test nezavisnih uzoraka

		Levenov Test za usporedbu varijanci		t-test						
		F	Sig.	t	df	Sig. ("2- tailed ")	Srednja razlika	Std. Greška razlike	95% Interval sigurnosti	
									donji	gornji
Vršna CK	Varijance homogene	,711	,400	-,221	181	,825	-45,53	205,64	-451,29	360,23
	Varijance nisu homogene			-,203	73,362	,840	-45,53	224,53	.492,98	401,92
Vršna MB-CK	Varijance homogene	1,156	,284	,222	181	,825	3,96	17,83	-31,22	39,13
	Varijance nisu homogene			,206	75,245	,837	3,96	19,16	-34,21	42,12

Kada analiziramo skupine bolesnika s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma (arterijskom hipertenzijom, sniženim HDL-om, povišenim trigliceridima, mikroalbuminurijom te povišenim omjerom struk/bok tj. indeksom tjelesne mase) dobijemo da je skupina bolesnika s sniženim HDL kolesterolom imala statistički signifikantno opsežniji infarkt miokarda u odnosu na skupinu sa normalnim HDL kolesterolom, ako se za težinu infarkta miokarda kao "surogat" uzme vršna vrijednost MB-CK. Ukoliko se kao "surogat" za težinu infarkta miokarda uzme pak vršna vrijednost CK ispada da skupina bolesnika sa povišenim trigliceridima ima signifikantno opsežniji infarkt miokarda nego skupina bez povišenih triglicerida. Budući da je MB-CK senzitivniji i specifičniji za srčani mišić za zaključiti je da

bolesnici iz skupina sa MetS, dijabetes melitusom te sniženim HDL-om imaju statistički signifikantno opsežniji infarkt miokarda nego bolesnici iz njihovih “kontrolnih” skupina. (Tablica 17,18).

Tablica 17: Metabolički sindrom, njegove sastavnice i veličina infarkta miokarda izražena u srednjim vrijednostima vršne CK

Prisutnost MetS i njegovih sastavnica		CK			
		N	M	SD	p*****
MetS	Ne	66	981	890	0,003
	Da	117	1484	1354	
Snižen HDL kolesterol*	Ne	38	1047	945	n.s.
	Da	145	1370	1287	
Dijabetes melitus/intolerancija glukoze	Ne	53	1043	930	0,036
	Da	130	1409	1320	
Arterijska hipertenzija	Ne	54	1290	1100	n.s.
	Da	129	1308	1283	
Hipertrigliceridemija**	Ne	80	1095	935	0,034
	Da	103	1464	1399	
Mikroalbuminurija***	Ne	82	1320	1157	n.s.
	Da	101	1289	1290	
BMI (kg/m ²)	≤30 (normalan)	112	1343	1269	n.s.
	>30 (povišen)	71	1240	1168	
WHR****	Normalan	49	1292	1266	n.s.
	Visok	134	1307	1220	

M = srednji prosječni vršni CK u IU/mL; SD = standardna devijacija; * < 0,9 mmol/L u muškaraca i <1,0 mmol/L u žena; ** ≥1,7 mmol/L; *** vrijednost albumina u urinu ≥20 mg/L, ili albumin/kreatinin omjer ≥30 mg/g; **** >0,9 u muškaraca i >0,85 u žena; ***** Studentov t test.

Tablica 18: Metabolički sindrom, njegove sastavnice i veličina infarkta miokarda izražena u srednjim vrijednostima vršne MB- CK

Prisutnost MetS i njegovih sastavnica		MB-CK			
		N	M	SD	p*****
MetS	Ne	66	95	78	0,002
	Da	117	141	117	
Snižen HDL kolesterol*	Ne	38	90	87	0,024
	Da	145	133	110	
Dijabetes melitus/intolerancija glukoze	Ne	53	99	81	0,020
	Da	130	134	114	
Arterijska hipertenzija	Ne	54	126	100	n.s.
	Da	129	123	109	
Hipertrigliceridemija**	Ne	80	109	92	n.s.
	Da	103	136	116	
Mikroalbuminurija***	Ne	82	129	95	n.s.
	Da	101	120	115	
BMI (kg/m ²)	≤30 (normalan)	112	123	103	n.s.
	>30 (visok)	71	126	112	
WHR****	Normalan	49	116	105	n.s.
	Visok	134	127	107	

M = srednji prosječni vršni MB-CK u IU/mL; SD = standardna devijacija; * < 0,9 mmol/L u muškaraca i < 1,0 mmol/L u žena; ** ≥1,7 mmol/L; *** vrijednost albumina u urinu ≥20 mg/L, ili albumin/kreatinin omjer ≥30 mg/g; **** >0,9 u muškaraca i >0,85 u žena; ***** Studentov t test.

4.3.2 Veličina infarkta miokarda u odnosu na vrijednosti glukoze u serumu, leukocita i kreatinina kod prijema

Od 183 zaprimljena bolesnika s akutnim infarktom miokarda 110 (60%) imalo je povišene vrijednosti glukoze u serumu kod prijema, dok ih je 40% (73) imalo normalne vrijednosti glukoze. Povišene vrijednosti leukocita u krvi kod prijema imalo je 49 bolesnika (27%), dok ih je 134 tj. 73% imalo normalne vrijednosti. Povišene vrijednosti serumskog kreatinina kod prijema imalo je 68 bolesnika ili 37%, dok ih je 115 tj. 63% imalo normalne vrijednosti kreatinina.

Skupine bolesnika s povišenom glukozom u venskoj krvi kod prijema, s povišenim leukocitima i povišenim kreatininom nisu imale signifikantno opsežniji infarkt miokarda u odnosu na skupine sa normalnim vrijednostima tih parametara (Tablica 19,20).

Tablica 19: Vrijednosti glukoze, leukocita i kreatinina kod prijema u odnosu na veličinu infarkta miokarda izraženog srednjim vršnim CK vrijednostima

Laboratorijski nalazi kod prijema		CK			
		n	M	SD	p*
GUK	≤11 mmol/L	110	1269	1122	n.s.
	>11 mmol/L	73	1353	1380	
Broj leukocita	≤10×10 ³ /μL	134	1290	1163	n.s.
	>10×10 ³ /μL	49	1336	1406	
Serumski kreatinin	≤97 mmol/L	115	1274	1198	n.s.
	>97 mmol/L	68	1352	1286	

M = srednja vrijednost vršne CK u IU/mL; SD = standardna devijacija; * Studentov t test.

Tablica 20: Vrijednosti glukoze, leukocita i kreatinina kod prijema u odnosu na veličinu infarkta miokarda izraženog u srednjim vršnim MB-CK vrijednostima

Laboratorijski nalazi kod prijema		MB-CK			
		n	M	SD	p*
GUK	≤11 mmol/L	110	124	101	n.s.
	>11 mmol/L	73	125	114	
Broj leukocita	≤10×10 ³ /μL	134	125	102	n.s.
	>10×10 ³ /μL	49	121	119	
Serumski kreatinin	≤97 mmol/L	115	126	106	n.s.
	>97 mmol/L	68	121	107	

M = srednja vrijednost vršne MB-CK u IU/mL; SD = standardna devijacija; * Studentov t test.

4.3.3 Veličina infarkta miokarda u odnosu na spol i dob

U skupini muških bolesnika bez MetS s infarktom miokarda (43 bolesnika) srednja vrijednost MB CK je bila 110,8 IU/mL, dok je u 23 ženskih bolesnika bez MetS srednja vrijednost MB-CK bila 64,3 IU/mL. Dakle, u bolesnika bez MetS veličina infarkta je bila značajno veća u muškaraca.

Nasuprot tome u 79 muških bolesnika s MetS prosječne vrijednost MB-CK je bila 130,38 IU/mL, dok je u 38 žena s MetS bila čak 162,8 IU/mL. Prosječna vrijednost MB-CK u cijeloj skupini s MetS bila je 140,9 što je značajno više od 94,56 kod bolesnika bez MetS (Tablice 7, 21 a i b Slika 1).

Ukupna srednja vrijednost MB-CK u muškaraca je bila 123,5, u žena 125,6, dok je ukupna srednja vrijednost MB-CK u bolesnika sa infarktom miokarda bila 124.

Analizirajući metodom analize kovarijance (ANOVA) utjecaj spola i dobi na veličinu srčanog infarkta mjerenog srednjim vršnim vrijednostima MB-CK, dobiva se

sljedeće:

1. Dob kao utjecajni čimbenik ne utječe na razliku u veličini infarkta miokarda između spolova ($p=0,875$)
2. Postoji statistički signifikantna razlika među skupinama prema MetS ali ne i prema spolu ($p=0,810$)
3. Postoji interaktivan međudodnos između spola i MetS /kod ženskog spola prisutnošću MetS značajno raste veličina infarkta miokarda ($p=0,020$)/ (Tablica 21a,b,22)

Tablica 21a: Utjecaj MetS, dobi i spola na veličinu infarkta miokarda izraženog u srednjoj vršnoj vrijednosti MB-CK

MetS	Spol	N	M IU/mL	SD	Srednja dob	SD
Nema	Muški	43	110,77	86,84	62,19	13,27
	Ženski	23	64,26	46,93	66,17	11,78
Prisutan	Muški	79	130,38	109,47	64,11	9,74
	ženski	38	162,84	128,86	69,63	9,14
Ukupno		183	124,20	106,50	65,07	11,04

M = srednja vršna vrijednost MB-CK u IU/mL; SD = standardna devijacija

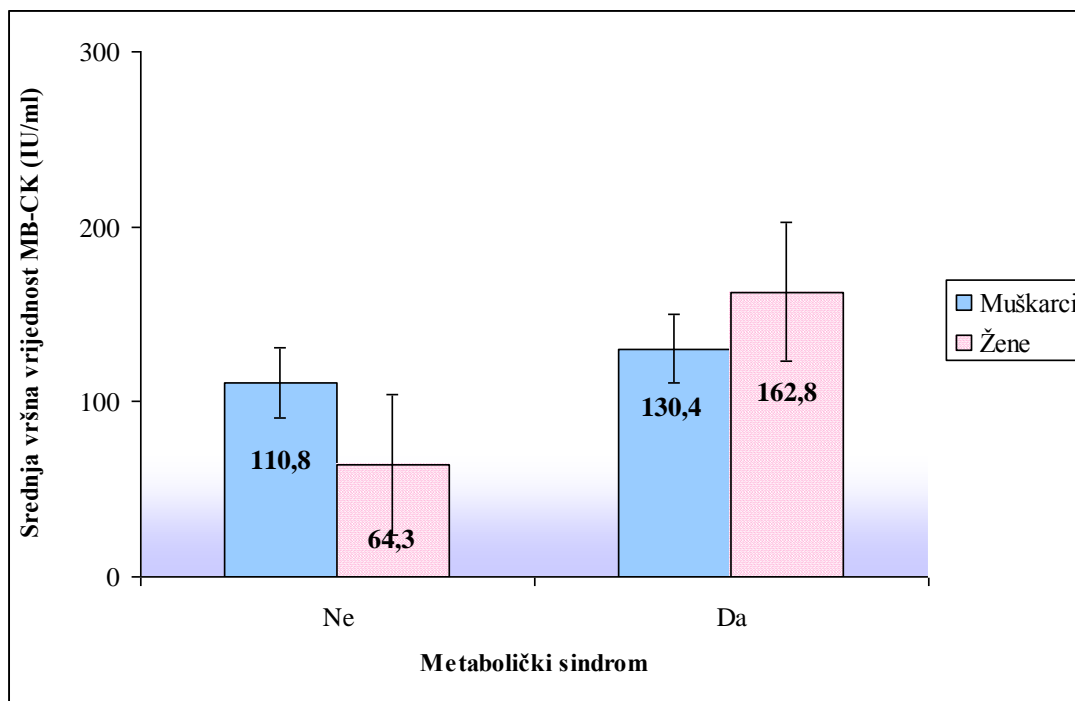
Tablica 21b: ANOVA ^{a,b}

MB-CK		Metoda hijerarhije				
		Zbroj kvadrata odstupanja	df	Sredine kvadrata odstupanja	F	Sig
Kovarijable	Dob	267,826	1	267,826	,025	,875
Glavni učinak	(Kombinirano)	91261,138	2	45630,569	4,245	,016
	MetS	90638,050	1	90638,050	8,431	,004
	Spol	632,088	1	623,088	,058	,810
2-smjerna interakcija	MetS-Spol	59361,419	1	59361,419	5,522	,020
Model		150890,4	4	37722,596	3,509	,009
Rezidualno		1913525	178	10750,141		
Ukupno		10644416	182	11342,942		

- a. MB-CK prema MetS, Spolu i Dobi
- b. Kovarijante ubačene prve

Tablica 22: Srednje vrijednosti MB-CK prema MetS, spolu i u tri dobne skupine:
 1. Ispod 60 godina
 2. 60-70
 3. iznad 70 godina

Spol	Dob	MetS	Srednji MB-CK (IU/mL)	N
Muški	<60	Nema	118,58	19
		Ima	129,27	26
		Ukupno	124,76	45
	60-70	Nema	127,09	11
		Ima	155,00	29
		Ukupno	147,32	40
	>70	Nema	85,54	13
		Ima	101,83	24
		Ukupno	96,11	37
	Svi muški	Nema	110,77	43
		Ima	130,38	79
		Ukupno	123,47	122
Ženski	<60	Nema	85,80	5
		Ima	95,40	5
		Ukupno	90,60	10
	60-70	Nema	58,30	10
		Ima	164,87	15
		Ukupno	122,24	25
	>70	Nema	58,25	8
		Ima	179,89	18
		Ukupno	142,46	26
	Sve žene	Nema	64,26	23
		Ima	162,85	38
		Ukupno	125,67	61
Ukupno	<60	Nema	111,75	24
		Ima	123,81	31
		Ukupno	118,55	55
	60-70	Nema	94,33	21
		Ima	158,36	44
		Ukupno	137,68	65
	>70	Nema	75,14	21
		Ima	135,29	42
		Ukupno	115,24	63
	Svi	Nema	94,56	66
		Ima	140,92	117
		Ukupno	124,20	183



Slika 1. Veličina infarkta miokarda (izražena u srednjoj vrijednosti MB-CK u IU/ml) prema spolu i metaboličkom sindromu

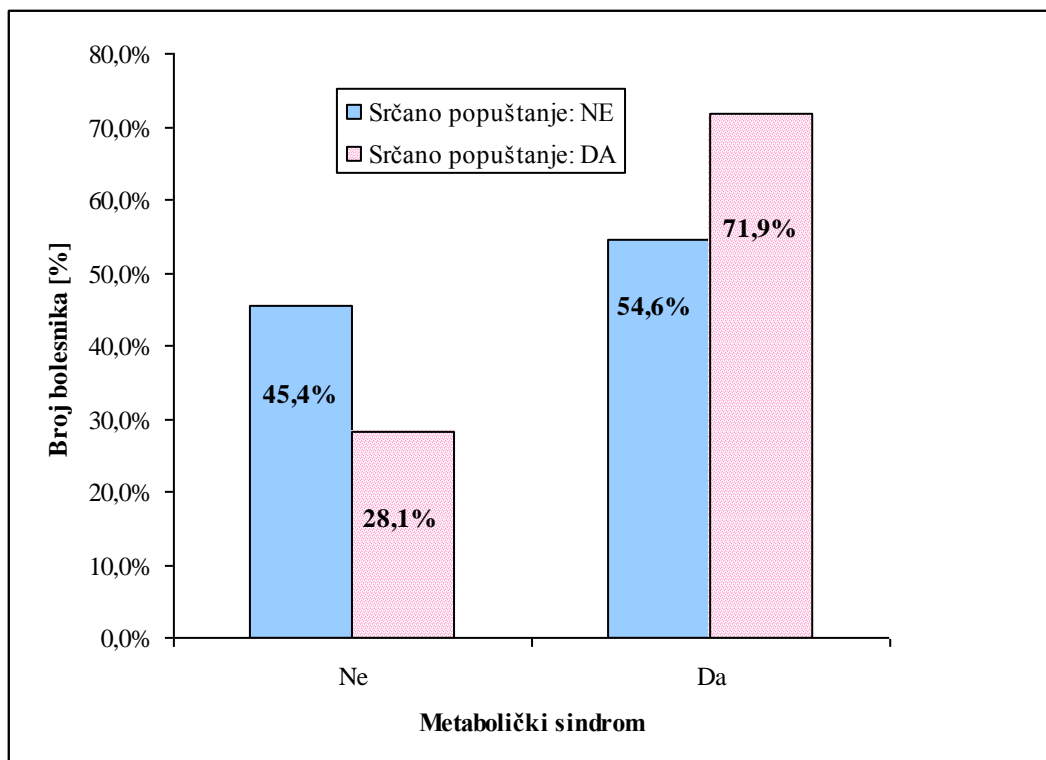
4.4 Srčano popuštanje kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

4.4.1 Srčano popuštanje kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

Analizirajući svih 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom 89 od njih ili 38,7 % razvilo je tijekom hospitalizacije znakove i simptome srčanog popuštanja (stupnja II ili više po Killipu), dok 141 ili 61,3% nije imalo znakove srčanog popuštanja. Srčano popuštanje bilo je značajno prisutnije u bolesnika sa MetS. Dok je svega 28,1% bolesnika sa srčanim popuštanjem bilo bez MetS (25 bolesnika) čak 71,9% bolesnika sa srčanim popuštanjem (tj. 64 od njih 89) bilo je iz skupine s MetS.

Kada se analizira prema prisutnosti MetS 64 bolesnika od njih 89 bez MetS (71,9%) ($M=1.38$) nije razvilo srčano popuštanje, dok je samo 28,1 % (25 bolesnika) razvilo. U skupini od 141 bolesnika s MetS ($M=1.55$) čak 45,4% (ili 64 od 141 bolesnika) je imalo srčano popuštanje, dok 77 bolesnika ili 54,6% nije imalo srčano popuštanje [$p=0,012$, „Odds ratio”=2,128 (Tablice 23, 31)].

Možemo zaključiti da prisutnost MetS povećava vjerojatnost za pojavljivanje srčanog popuštanja tijekom akutnog koronarnog sindroma. (Slika 2)



Slika 2: Srčano popuštanje u odnosu na metabolički sindrom kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

U pogledu srčanog popuštanja, osim skupine bolesnika sa MetS, skupina s dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze imala je statistički signifikantno veću stopu srčanog popuštanja nego skupina bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze.

U skupini bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze srčano popuštanje bilo je prisutno u svega 20 od 73 bolesnika (27,4%), a odsutno je u 53 ili 72,6% bolesnika. U skupini sa dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze srčano popuštanje bilo je prisutno u 69 od 157 bolesnika (43,9%), dok je bilo odsutno 88 bolesnika (56,1%) ($p=0.020$, „Odds ratio”=2.078). (Tablica 31).

4.4.2 Srčano popuštanje u odnosu na pojedine sastavnice metaboličkog sindroma

4.4.2.1. Metabolički sindrom u cjelini

U skupini bolesnika bez MetS bilo je ukupno 89 bolesnika. Od njih je 25 ili 28,1% imalo srčano popuštanje dok 64 ili 71,9% nije imalo srčano popuštanje.

Od 141 bolesnika s MetS 64 ili 45,4% imalo je srčano popuštanje dok njih 77 ili 54,6% nije imalo srčano popuštanje ($p=0,012$, "Odds ratio" $=2,128$). (Tablica 23 a, b, c).

Tablica 23a: Prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na MetS

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
MetS	Nema	N	64	25	89
		% bez MetS prema srčanom popuštanju	71,9%	28,1%	100%
		% srčanog popuštanja	45,4%	28,1%	38,7%
	Ima	N	77	64	141
		% sa MetS prema srčanom popuštanju	54,6%	45,4%	100%
		% srčanog popuštanja	54,6%	71,9%	61,3%
Ukupno		N	141	89	230
		% MetS prema srčanom popuštanju	61,3%	38,7%	100%
		% srčanog popuštanja	100%	100%	100%

Tablica 23b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	6,884	1	,009		
Kontinuitetna korekcija	6,174	1	,013		
Omjer vjerojatnosti	7,025	1	,008		
Fisherov Egzakt test				,012	,006
Linearna asocijacija	6,854	1	,009		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 23c: Procijenjeni rizik

	Vrijednost	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds za prisutnost MetS	2,128	1,205	3,758
Bez srčanog popuštanja	1,317	1,079	1,606
Srčano popuštanje	,619	,424	,904
Broj validnih uzoraka	230		

4.4.2.2 Sniženi HDL kolesterol

U skupini bolesnika s normalnim vrijednostima HDL kolesterola bilo je ukupno 48 bolesnika. Od toga 28 (58,3%) nije imalo znakove srčanog popuštanja dok je 20 (41,7%) imalo znakove srčanog popuštanja.

Od 182 bolesnika sa sniženim HDL kolesterolom 69 (37,9%) imalo je znakove srčanog popuštanja dok 113 (62,1%) nije imalo znakove srčanog popuštanja ($p=0,739$, „Odds ratio“=0,866). (Tablica 24 a, b, c,)

Tablica 24a: Prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na vrijednosti HDL kolesterola

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
Sniženi HDL kolesterol	Nema	N	28	20	48
		% norm. HDL prema srčanom popušanju	58,3%	41,7%	100%
		% srčanog popuštanja	19,9%	22,5%	20,9%
	Ima	N	113	69	182
		% snižen HDL prema srčanom popušanju	62,1%	37,9%	100%
		%srčanog popuštanja	80,1%	77,5%	79,1%
Ukupno		N	141	89	230
		%	61,3%	38,7%	100%
		% srčanog popuštanja	100%	100%	100%

Tablica 24b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	,226	1	,635		
Kontinuitetna korekcija	,095	1	,758		
Omjer vjerojatnosti	,224	1	,636		
Fisherov Egzaktni Test				,739	,376
Linearna asocijacija	,225	1	,635		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 24c: Procijenjeni rizik

	Vrijednost	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio za HDL kolesterol	,855	,448	1,633
Bez srčanog popuštanja	,940	,721	1,224
Srčano popuštanje	1,099	,749	1,612
Broj validnih uzoraka	230		

4.4.2.3 Dijabetes melitus/intolerancija glukoze

U skupini bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze srčano popuštanje bilo prisutno u svega 20 od 73 bolesnika (27,4%), a odsutno je u 53 ili 72,6% bolesnika. U skupini sa dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze srčano popuštanje bilo je prisutno u 69 od 157 bolesnika (43,9%), dok je bilo odsutno u 88 bolesnika (56,1%) ($p=0,020$, "Odds ratio" $=2,078$). (Tablica 25 a, b, c)

Tablica 25a: prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na prisutnost dijabetes melitusa/intolerancije glukoze

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
Dijabetes mellitus/ intolerancija glukoze	Nema	N	53	20	73
		(%) bez DM/intoler. glukoze	72,6%	27,4%	100%
		% srčanog popuštanja	37,6%	43,9%	100%
	Ima	N	88	69	157
		(%) sa DM/intoler.glukoze	56,1%	43,9%	100%
		srčano popuštanje (%)	62,4%	77,5%	68,3%
Ukupno		N	141	89	230
		(%)	61,3%	38,7%	100%
		srčano popuštanje (%)	100%	100%	100%

Tablica 25 b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	5,755	1	,016		
Kontinuitetna korekcija	5,078	1	,024		
Omjer vjerojatnosti	5,919	1	,015		
Fisherov Egzaktni Test				,020	,011
Linearna asocijacija	5,730	1	,017		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 25c: Procijenjeni rizik

	Vrijednosti	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio-DM/intoler. glukoze	2,078	1,137	3,798
Bez srčanog popuštanja	1,295	1,063	1,578
Srčano popuštanje	,623	,412	,942
Broj validnih uzoraka	230		

4.4.2.4 Arterijska hipertenzija

U skupini bolesnika bez arterijske hipertenzije srčano popuštanje bilo je prisutno u 26 od 66 bolesnika (ili 39,4%), a odsutno u 40 bolesnika (ili 60,6%).

U skupini bolesnika s arterijskom hipertenzijom od 164 bolesnika njih 63 ili 38,4% imalo je znakove srčanog popuštanja dok 101 ili 61,6% nisu imali srčano popuštanje ($p=0,882$, „Odds ratio“=0,960). (Tablica 26 a, b, c).

Tablica 26a: Prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na arterijsku hipertenziju

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
AH	Nema	N	40	26	66
		% bez AH	60,6%	39,4%	100%
		% srčanog popuštanja	28,4%	29,2%	28,7%
	Ima	N	101	63	164
		% sa AH	61,6%	38,4%	100%
		% srčanog popuštanja	71,6%	70,8%	71,3%
Ukupno		N	141	89	230
		%	61,3%	38,7%	100%
		% srčanog popuštanja	100%	100%	100%

Tablica 26b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	,019	1	,890		
Kontinuitetna korekcija	,000	1	1,000		
Omjer vjerojatnosti	,019	1	,890		
Fisherov Egzaktni Test				,882	,503
Linearna asocijacija	,019	1	,891		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 26c: Procijenjeni rizik

	Vrijednosti	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio Arterijska hipertenzija	,960	,534	1,723
Bez srčanog popuštanja	,984	,783	1,237
Srčano popuštanje	1,025	,718	1,465
Broj	230		

4.4.2.5 Hipertrigliceridemija

U skupini bolesnika s normalnim vrijednostima triglicerida njih 40 od 102 (39,2%) imalo je znakove srčanog popuštanja, dok njih 62 (60,8%) nije imalo znakove srčanog popuštanja.

Od 128 bolesnika s povišenim trigliceridima njih 49 (38,3%) imalo je srčano popuštanje dok njih 79 (61,7%) nije imalo srčano popuštanje ($p=0,892$, "Odds ratio" $=0,961$). (Tablica 27 a, b, c)

Tablica 27a: Prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na hipertrigliceridemiju

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
Hipertigliceridemija	Nema	N	62	40	102
		% bez hipertrigliceridemije	60,8%	39,2%	100%
		srčano popuštanje (%)	44,0%	44,9%	44,3%
	Ima	N	79	49	128
		sa hipertrigliceridemijom (%)	61,7%	38,3%	100%
		srčano popuštanje (%)	56,0%	55,1%	55,7%
Ukupno		N	141	89	230
		(%)	61,3%	38,7%	100%
		srčano popuštanje (%)	100%	100%	100%

Tablica 27b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	,021	1	,885		
Kontinuitetna korekcija	,000	1	,993		
Omjer vjerojatnosti	,021	1	,885		
Fisherov Egzaktni Test				,892	,496
Linearna asocijacija	,021	1	,885		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 27c: Procijenjeni rizik

	Vrijednosti	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio hipertrigliceridemija	,961	,564	1,640
Bez srčanog popuštanja	,985	,801	1,212
Srčano popuštanje	1,024	,739	1,420
Broj validnih uzoraka	230		

4.4.2.6 Mikroalbuminurija

U skupini od 105 bolesnika bez mikroalbuminurije njih 36 (34,3%) imalo je srčano popuštanje dok 69 (65,7%) nije imalo srčano popuštanje.

U skupini od 125 bolesnika s mikroalbuminurijom njih 53 (42,4%) imalo je srčano popuštanje, dok njih 72 (57,6%) nije imalo srčano popuštanje ($p=0,224$, "Odds ratio"=1,411). (Tablica 28 a, b, c)

Tablica 28a: Prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na mikroalbuminuriju

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
Prisutnost mikroalbuminurije	nema	N	69	36	105
		(%) bez mikroalbuminurije	65,7%	34,3%	100%
		%srčanog popuštanja	48,9%	40,4%	45,7%
	ima	N	72	53	125
		(%) s mikroalbuminurijom	57,6%	42,4%	100%
		(%) srčanog popuštanja	51,1%	59,6%	54,3%
Ukupno		N	141	89	230
		%	61,3%	38,7%	100%
		%srčanog popuštanja	100%	100%	100%

Tablica 28b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	1,584	1	,208		
Kontinuitetna korekcija	1,260	1	,262		
Omjer vjerojatnosti	1,590	1	,207		
Fisherov egzaktni test				,224	,131
Linearna asocijacija	1,577	1	,209		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 28c: Procijenjeni rizik

	Vrijednosti	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio mikroalbuminurija	1,411	,825	2,413
Bez srčanog popuštanja	1,141	,930	1,399
Srčano popuštanje	,809	,579	1,130
Broj validnih uzoraka	230		

4.4.2.7 Povišen indeks tjelesne mase (BMI)

Od 149 bolesnika s indeksom tjelesne mase do 30 njih 55 (36,9%) imalo je znakove srčanog popuštanja dok njih 94 (63,1%) nije imalo znakova srčanog popuštanja.

Od 81 bolesnika sa povišenim indeksom tjelesne mase njih 34 (42%) imalo je srčano popuštanje, dok njih 47 (58%) nije imalo znakove srčanog popuštanja. (p=0,480, “Odds ratio”=1,230). (Tablica 29 a, b, c)

Tablica 29a: Srčano popuštanje u odnosu na BMI

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
Povišen BMI	Nema	N	94	55	149
		normalan BMI(%)	63,1%	36,9%	100%
		srčano popuštanje (%)	66,7%	61,8%	64,8%
	Ima	N	47	34	81
		povišen BMI (%)	58,0%	42,0%	100%
		srčano popuštanje (%)	33,3%	38,2%	35,2%
Ukupno		N	141	89	230
		%	61,3%	38,7%	100%
		%srčanog popuštanja	100%	100%	100%

Tablica 29b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	,567	1	,451		
Kontinuitetna korekcija	,374	1	,541		
Omjer vjerojatnosti	,565	1	,452		
Fisherov egzaktni test				,480	,270
Linearna asocijacija	,564	1			
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 29c: Procijenjeni rizik

	Vrijednosti	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio povišen BMI	1,236	,711	2,149
Bez srčanog popuštanja	1,087	,871	1,358
Srčano popuštanje	,879	,632	1,225
Broj validnih uzoraka	230		

4.4.2.8 Povišen omjer struk/bok (WHR)

Od 63 bolesnika s normalnim omjerom struk/bok 22 (34,9%) imalo je srčano popuštanje, dok njih 41 (59,9%) nije imalo srčano popuštanje. Od 167 bolesnika s povećanim omjerom struk/bok 67 njih (40,1%) je imalo srčano popuštanje a 100 (59,9%) nije imalo srčano popuštanje ($p=0,544$, "Odds ratio" $=1,249$). (Tablica 30 a, b, c)

Tablica 30a: Srčano popuštanje u odnosu na omjer struk/bok (WHR)

			Srčano popuštanje		Ukupno
			1 Nema	2 Ima	
Povišen WHR	Nema	N	41	22	63
		normalan WHR (%)	65,1%	34,9%	100%
		srčano popuštanje(%)	29,1%	24,7%	27,4%
	Ima	N	100	67	167
		povišen WHR (%)	59,9%	40,1%	100%
		srčano popuštanje (%)	70,9%	75,3%	72,6%
Ukupno		N	141	89	230
		%	61,3%	38,7%	100%
		srčano popuštanje (%)	100%	100%	100%

Tablica 30b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig. (2-sided)	Exact Sig.(2- sided)	ExactSig(1- sided)
Pearsonov χ^2 test	,521	1	,470		
Kontinuitetna korekcija	,325	1	,569		
Omjer vjerojatnosti	,526	1	,468		
Fisherov egzaktni test				,544	,286
Linearna asocijacija	,519	1	,471		
Broj validnih uzoraka	230				

Tablica 30c: Procijenjeni rizik

	Vrijednosti	95% Interval sigurnosti	
		Donji	Gornji
Odds Ratio omjer struk/bok	1,249	,683	2,283
Bez srčanog popuštanja	1,087	,873	1,353
Srčano popuštanje	,870	,592	1,279
Broj validnih uzoraka	230		

Analizirajući pojedine sastavnice MetS vidimo da jedino skupina sa dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze ima statistički značajno veću stopu srčanog popuštanja u odnosu na skupinu bez dijabetes melitusa/intoleranciju glukoze.

Skupine bolesnika s mikroalbuminurijom, povišenim omjerom struk/bok te povišenim indeksom tjelesne mase imaju tendenciju prema češćem srčanom popuštanju u odnosu na njihove kontrolne skupine, iako još ne u granicama statističke značajnosti. (Tablica 31).

Tablica 31: Utjecaj metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica na srčano popuštanje

Prisutnost MetS i njegovih sastavnica		Prisutnost srčanog popuštanja		p*****	“Odds Ratio”
		Ne	Da		
		n (%)	n (%)		
MetS	Ne	64 (71,9)	25 (28,1)	0,012	2,128
	Da	77 (54,6)	64 (45,4)		
Snižen HDL kolesterol*	Ne	28 (58,3)	20 (41,7)	0,739	0,855
	Da	113 (62,1)	69 (37,9)		
Dijabetes melitus/ Intolerancija glukoze	Ne	53 (72,6)	20 (27,4)	0,020	2,078
	Da	88 (56,1)	69 (43,9)		
Arterijska hipertenzija	Ne	40 (60,6)	26 (39,4)	0,882	0,960
	Da	101 (61,6)	63 (38,4)		
Hipertigliceridemija**	Ne	62 (60,8)	40 (39,2)	0,892	0,961
	Da	79 (61,7)	49 (38,3)		
Mikroalbuminurija***	Ne	69 (65,7)	36 (34,3)	0,224	1,411
	Da	72 (57,6)	53 (42,4)		
BMI (kg/m ²)	≤30 (normal.)	94 (66,7)	47 (33,3)	0,480	1,236
	>30 (visok)	55 (61,8)	34 (38,2)		
WHR****	Normalan	41 (65,1)	22 (34,9)	0,544	1,249
	Visok	100 (59,9)	67 (40,1)		
	Ukupno	141 (61,3)	89 (38,7)		

* <0,9 mmol/L u muškaraca <1,0 mmol/L u žena ** ≥1,7 mmol/L; *** albumini u urinu ≥20 mg/L, ili albumin/kreatinin omjer ≥30 mg/g; **** >0,9 u muškaraca >0,85 u žena ***** Fisherov egzaktni test

4.4.3 Srčano popuštanje u odnosu na spol

Analizirajući prema spolu od 152 muškaraca, 54 (35,5%) imalo je srčano popuštanje dok njih 98 (64,5%) nije imalo srčano popuštanje.

Od 78 bolesnica 35 (44,9%) imalo je srčano popuštanje dok njih 43 (55,1%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,198$).

Možemo zaključiti da je postojala tendencija prema češćem srčanom popuštanju u žena, koja nije još statistički značajna. (Tablica 32 a, b).

Tablica 32a: Prisutnost srčanog popuštanja prema spolu

Spol			Srčano popuštanje		Ukupno
			Nema	Ima	
Muški	N		98	54	152
	Spol (%)		64,5%	35,5%	100%
	srčano popuštanje (%)		69,5%	60,7%	66,1%
Ženski	N		43	35	78
	unutar spola (%)		55,1%	44,9%	33,9%
	srčano popuštanje (%)		30,5%	39,3%	33,9%
Ukupno	N		141	89	230
	unutar oba spola (%)		61,3%	38,7%	100%
	srčano popuštanje (%)		100%	100%	100%

Tablica 32 b: χ^2 test

	Vrijednosti	df	Asym Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact sig. (1-sided)
Pearsonov χ^2 test	1,898		,168		
Kontinuitetna korekcija	1,524	1	,217		
Omjer vjerojatnosti	1,884	1	,170		
Fisherov egzaktni test				,198	,109
Linearna asocijacija	1,890		,169		
Broj validnih uzoraka	230				

4.4.4 Srčano popuštanje u odnosu na spol i metabolički sindrom

Kod 60 muških bolesnika bez MetS srčano popuštanje bilo je prisutno u 16 (26,7%) bolesnika, dok njih 44 (73,3%) nije imalo srčanog popuštanja.

Od 92 muškarca s MetS 38 (41,3%) imalo je srčano popuštanje, dok 54 (58,7%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,830$).

Od 29 žena bez MetS njih 9 (31%) imalo je srčano popuštanje dok njih 20 (69%) nije imalo srčano popuštanje.

Od 49 žena s MetS 26 (53.1%) imalo je srčano popuštanje, dok njih 23 (46,9%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,65$).

Na temelju statističke analize (egzaktni 2-smjerni test) za zaključiti je da postoji tendencija prema češćem srčanom popuštanju u žena sa MetS koja statistički nije značajna. (Tablica 33 a, b).

Tablica 33a: Prisutnost srčanog popuštanja u odnosu na metabolički sindrom i spol

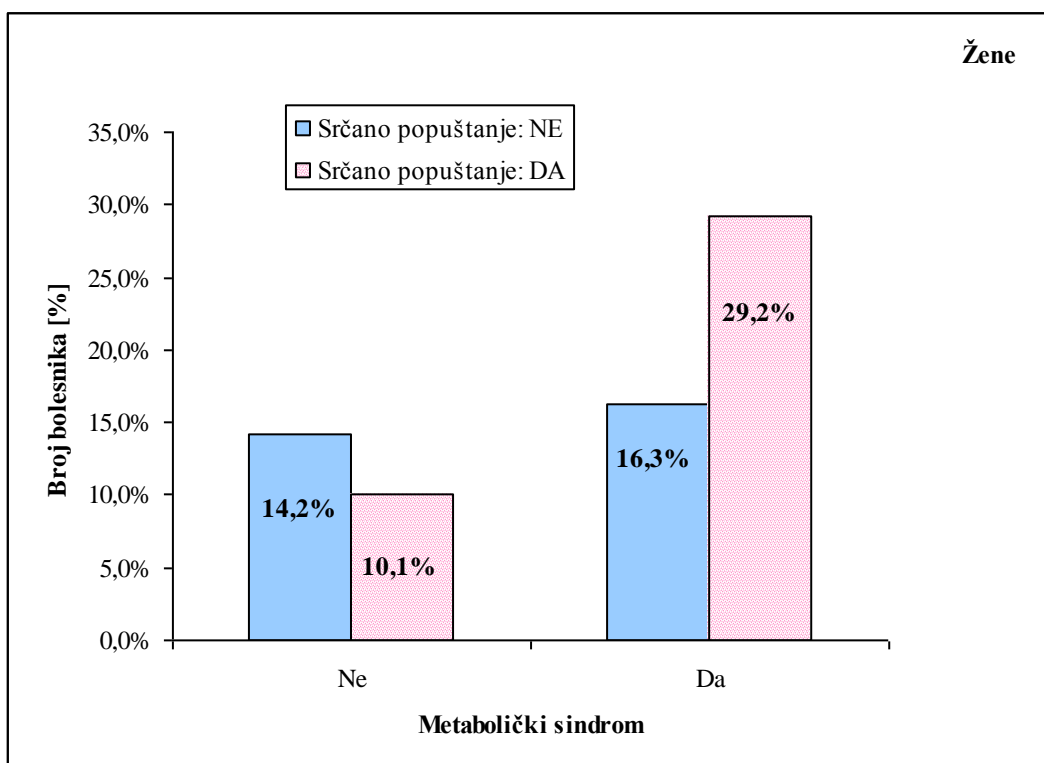
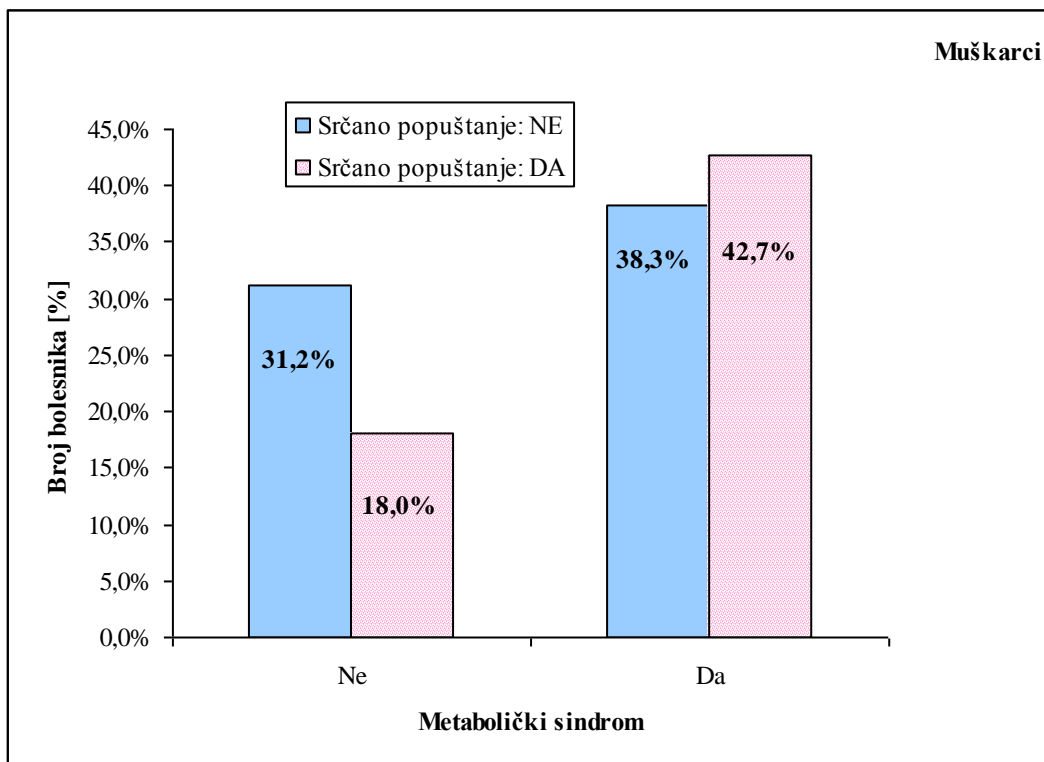
Spol Mets				Srčano popuštanje		Ukupno
				Nema	Ima	
Muški	Nema	N		44	16	60
		MetS (%)		73,3%	26,7%	100%
		Srčano popuštanje (%)		44,9%	29,6%	39,5%
	Ima	N		54	38	92
		MetS(%)		58,7%	41,3%	100%
		Srčano popuštanje (%)		55,1%	70,4%	60,5%
	Ukupno	N		98	54	152
		MetS(%)		64,5%	35,5%	100%
		Srčano popuštanje(%)		100%	100%	100%
Ženski	Nema	N		20	9	29
		MetS(%)		69%	31%	100%
		Srčano popuštanje(%)		46,5%	25,7%	37,2%
	Ima	N		23	26	49
		MetS (%)		46,9%	53,1%	100%
		Srčano popuštanje (%)		53,5%	74,3%	62,8%
	Ukupno	N		43	35	78
		MetS (%)		55,1%	44,9%	100%
		Srčano popuštanje (%)		100%	100%	100%

Tablica 33b: χ^2 test

Spol	Vrijednosti	df	Asym Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact sig. (1-sided)
Muški /Pearsonov χ^2 test	3,397	1	,065		
Kontinuitetna korekcija	2,788	1	,095		
Omjer vjerojatnosti	3,464	1	,063		
Fisherov egzaktni test				,083	,047
Linearna asocijacija	3,375	1	,066		
Broj validnih uzoraka	152				
Ženski /Pearsonov χ^2 test	3,573	1	,059		
Kontinuitetna korekcija	2,738	1	,098		
Omjer vjerojatnosti	3,641	1	,056		
Fisherov egzaktni test				,065	,048
Linearna asocijacija	3,527		,060		
Broj validnih uzoraka	78				

Od 89 bolesnika sa srčanim popuštanjem njih čak 64 (71,9%) imalo je MetS, svega 25 (28,1%) bez MetS (od toga je 42,7% muškaraca te 29,2% žena).

Svega 25 % bolesnika sa srčanim popuštanjem (28,1%) bilo je bez MetS od toga 18% muškaraca i 10,1% žena. (Slika 3).



Slika 3: Srčano popuštanje u odnosu na spol i metabolički sindrom

4.4.5 Srčano popuštanje u odnosu na vrijednosti glukoze, leukocita i serumskog kreatinina kod prijema

Kada analiziramo bolesnike s povišenim vrijednostima glukoze u krvi kod prijema njih 52 od 140 s normalnim vrijednostima imalo je srčano popuštanje (ili 37,1%), dok njih 88 (62.9%) nije imalo srčano popuštanje. Od 90 bolesnika s povišenim GUK-om kod prijema njih 37 (41,1%) imalo je srčano popuštanje dok njih 53 (58.9%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,581$, "Odds ratio" $=1,181$).

Od 174 bolesnika bez povišenih vrijednosti leukocita 62 (35.6%) imalo je srčano popuštanje dok je njih 112 (64,4%) bilo bez srčanog popuštanja.

Od 56 bolesnika s povišenim vrijednostima leukocita 37 (48.2%) imalo je srčano popuštanje dok 29 (51.8%) nije imalo srčano popuštanje ($p=0,065$, "Odds ratio" $=1,681$).

Kod bolesnika s povišenim vrijednostima serumskog kreatinina od njih 145 s normalnim vrijednostima kod prijema 49 (33,8%) imalo je srčano popuštanje dok 96 (66,2%) nije imalo srčano popuštanje. Od 85 bolesnika sa povišenim kreatininom njih 40 (47,1%) imalo je srčano popuštanje a 45 (52,9%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,050$, "Odds ratio" $=1,741$).

Zaključno se može reći da je skupina s povišenim kreatininom imala statistički značajno veću stopu srčanog popuštanja u odnosu na skupinu bez povišenog kreatinina, dok je u skupinama s povišenim vrijednostima leukocita i povišenim GUK-om kod prijema postojala samo povećana tendencija prema srčanom popuštanju. (Tablica 34).

Tablica 34: Vrijednosti glukoze u venskoj krvi, leukocita i serumskog kreatinina kod prijema i njihov utjecaj na srčano popuštanje.

Laboratorijske vrijednosti kod prijema		Prisutnost srčanog popuštanja		p*	Odds ratio
		Ne	Da		
		n (%)	n (%)		
GUK kod prijema	≤11 mmol/L	88 (62,9)	52 (37,1)	0,581	1,181
	>11 mmol/L	53 (58,9)	37 (41,1)		
Leukociti kod prijema	≤10×10 ³ /μL	112 (64,4)	62 (35,6)	0,065	1,682
	>10×10 ³ /μL	29 (51,8)	27 (48,2)		
Kreatinin kod prijema	≤97 mmol/L	96 (66,2)	49 (33,8)	0,050	1,741
	>97 mmol/L	45 (52,9)	40 (47,1)		
	Total	141 (61,3)	89 (38,7)		

* Fisherov egzaktni test

4.5 Učestalost prethodnog infarkta u skupinama bolesnika s i bez metaboličkog sindroma

Od 141 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom i MetS njih 35 (24,8%) imalo je ponovljeni infarkt miokarda. Nasuprot tome od 89 bolesnika bez MetS njih 11 (12,4%) imalo je ponovljeni infarkt miokarda. Zaključno, može se reći da u skupini bolesnika s MetS postoji statistički značajna razlika u stopi ponovljenog infarkta miokarda u odnosu na skupinu bez MetS (p=0,027). (Tablica 35 a i b).

Tablica 35a: učestalost ponovljenog infarkta miokarda kod bolesnika sa i bez MetS

			Prethodni IM		Ukupno
			Ne	Da	
MetS	Nema	N (%)	78 87,6%	11 12,4%	89 100%
	Ima	N (%)	106 75,2%	35 24,8%	141 100%
Ukupno		N (%)	184 80.0%	46 20.0%	230 100%

Tablica 35b: χ^2 test

	Vrijednost	df	Asymp.Sig.	ExactSig.(2-sided)	ExactSig(1-sided)
Pearsonov χ^2 test	5,297		0,21		
Kontinuitetna korekcija	4,547	1	,033		
Omjer vjerojatnosti	5,581	1	,018		
Fisherov egzakti test				,027	,015
Linearna asocijacija	5,274	1	,022		
Broj validnih uzoraka	230				

4.6 Istisna frakcija lijeve klijetke kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

Ehokardiografska pretraga je hospitalno učinjena kod 160 od 230 bolesnika. Nije postojala statistički značajna razlika u istisnoj frakciji lijeve klijetke mjerenoj ehokardiografski po Simpsonovoj metodi između skupina sa i bez MetS, iako je u skupini sa MetS postojala tendencija prema nižoj istisnoj frakciji, mada bez statističke značajnosti (tablica 36).

Tablica 36: Istisna frakcija lijeve klijetke u odnosu na spol i MetS

Spol	MetS	Istisna frakcija (EF-Simpson)	
		Srednja vrijednost	n
Muški	Nema	52,78	41
	Ima	50,26	62
	Ukupno	51,26	103
Ženski	Nema	51,80	20
	Ima	50,51	37
	Ukupno	50,96	57
Ukupno	Nema	52,46	61
	Ima	50,35	99
	Ukupno	51,16	160

4.7 Bolnička smrtnost kod bolesnika sa i bez metaboličkog sindroma

Bolnička smrtnost na cijelom uzorku od 230 bolesnika bila je 6.5%.

Od toga je u skupini sa metaboličkim sindromom od 141 bolesnika umrlo njih 13 tj 9,2%, a u skupini od 89 bolesnika bez metaboličkog sindroma je umrlo samo dvoje tj. 2,2% (Tablica 37).

Dakle, kod bolesnika sa metaboličkim sindromom postojala je veća smrtnost nego u bolesnika bez metaboličkog sindroma - razlika u smrtnosti između dvije skupine je na granici statističke značajnosti ($p=0,052$).

Unutar skupine sa metaboličkim sindromom postojala je tendencija k većoj smrtnosti u žena iako ne još u granicama statističke značajnosti (tablica 38).

Tablica 37. Bolnička smrtnost u odnosu na metabolički sindrom

Bolnička smrtnost		Metabolički sindrom		Ukupno
		Da	Ne	
Preživjeli	n ^a	128	87	215
	hp ^b	59,5%	40,5%	100,0%
	vp ^c	90,8%	97,8%	93,5%
Umrli	n	13	2	15
	hp	86,7%	13,3%	100,0%
	vp	9,2%	2,2%	6,5%
Ukupno	n	141	89	230
	hp	61,3%	38,7%	100,0%
χ^2 – test ^d		$\chi^2 = 4,351$	df = 1	$p = 0,052$

^a broj slučajeva, ^b horizontalni postotak, ^c vertikalni postotak, ^d Fisherov egzaktni test

Tablica 38. Bolnička smrtnost kod bolesnika sa metaboličkim sindromom i akutnim koronarnim sindromom u odnosu na spol

Bolnička smrtnost		Spol		Ukupno
		Muški	Ženski	
Preživjeli	n ^a	85	43	128
	hp ^b	66,4%	33,6%	100,0%
	vp ^c	92,4%	87,8%	90,8%
Umrli	n	7	6	13
	hp	53,8%	46,2%	100,0%
	vp	7,6%	12,2%	9,2%
Ukupno	n	92	49	141
	hp	65,2%	34,8%	100,0%
χ^2 – test ^d		$\chi^2 = 0,821$	df = 1	$p = 0,375$

^a broj slučajeva, ^b horizontalni postotak, ^c vertikalni postotak, ^d Fisherov egzaktini test

5. Rasprava

MetS je dobro poznati čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti.^{112,113,120}

Višestruke sustavne metaboličke promjene (izmijenjen učinak inzulina, glikotoksičnost, povećana aktivnost citokina, intrakardiomocioti i/li intersticijski depoziti triglicerida, aktivirano vaskularni ROS molekularni sustav) obilježavaju stanje debljine udruženo sa suviškom ektopičnog kardijalnog masnog tkiva. Ovi čimbenici potiču endotelnu disfunkciju sistemskih, koronarnih i malih intramiokardijalnih arterija.²⁰⁵

Visceralno masno tkivo koje ima važnu ulogu u nastanku MetS sadrži lipidne zalihe s neurohumoralnom aktivnošću i utjecajem na metaboličke i aterosklerotske procese.²⁰⁶

Ektopično kardijalno masno tkivo potencijalni je marker za kardiovaskularne bolesti, ali je još uvijek ne zna na koji način utječe na kardiometabolizam i srčanu funkciju.²⁰⁷

Pretilost, posebice u bolesnika s MetS karakterizirana je produkcijom mnogih adipokina i citokemokina što uzrokuje kroničnu lokalnu i sistemsku supkliničku upalu visceralnog masnog tkiva, rezultirajući progresijom upale i endotelne disfunkcije.²⁰⁸

Epikardijalno i miokardijalno masno tkivo rastu sa stupnjem debljine i utječu na kardijalne promjene.²⁰⁹

Anatomska pozicija epikardijalnog masnog tkiva može dodatno, lokalno utjecati na patofiziološke procese u miokardu. Visceralno masno tkivo je visoko lipolitično. Neadekvatna supresija slobodnih masnih kiselina inzulinom i visoke koncentracije triglicerida koreliraju sa epikardijalnim masnim tkivom značajnije nego sa ostalim zalihama.²¹⁰

Kardijalno masno tkivo predstavlja izvor kardiotoksičnih slobodnih masnih kiselina koje dovode do masne akumulacije uzrokujući miokardnu steatozu s utjecajem na kontraktilnost i smanjenu funkciju.²¹¹

5.1 Dosadašnje spoznaje o utjecaju sastavnica metaboličkog sindroma na bolesnike s akutnim koronarnim sindromom

U pogledu pojedinih sastavnica MetS postoje mnoga istraživanja koja povezuju šećernu bolest s lošijim ishodom tijekom infarkta miokarda.¹²⁹⁻¹³¹

Mehanizmi kojim se pokušava objasniti nepovoljan utjecaj šećerne bolesti na krvožilni sustav su mnogostruki. Neki od njih su glukotoksičnost, lipotoksičnost i oksidativni stres.^{70,73,76}

Iz eksperimentalnih modela poznato je da direktna inhibicija renina prevenira kardijalnu disfunkciju u dijabetičkih miševa.²¹²

Poznato je da su bolesnici sa šećernom bolesti i akutnim koronarnim sindromima tipa nestabilne angine pectoris i NSTEMI pod povećanim rizikom za lošiji ishod za 50%.^{56,213}

Povišene vrijednosti glukoze u krvi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, pokazale su se kao nezavisan čimbenik lošijeg ishoda, neovisno o tome da li je u bolesnika prethodno dijagnosticirana šećerna bolest.^{59,214}

Dijabetički bolesnici češće imaju atipičnu sliku infarkta miokarda zbog dijabetičke neuropatije, rijede imaju specifične elektrokardiografske promjene za STEMI te češće imaju difuznu koronarnu bolest srca.²¹⁵

U literaturi je nadalje poznat termin diabetičke kardiomiopatije²¹⁶ čijim se prediktorom mogu smatrati povišene vrijednosti enzima beta-N acetilglukozamina (O-GlcNAc).²¹⁷

Postoje također podaci da povišeni trigliceridi i sniženi HDL kolesterol tzv. trigliceridi/HDL omjer (eng. ratio) predisponira k prvom akutnom događaju u muškaraca¹⁵⁴, predisponira k većoj smrtnosti u žena sa suspektom miokardnom ishemijom¹⁵⁵ te predisponira k ekstenzivnijoj koronarnoj bolesti.¹⁵⁶ Hipertrigliceridemija je povezana s kardiovaskularnim bolestima (CVD) i također s MetS.¹⁵⁷

Rezerve miokardnih triglicerida su inertne. One infiltriraju kardiomiocyte i utječu na molekularnu strukturu i funkciju. S metaboličke strane, hipertrigliceridemija perzistira kao posljedica povećane beta oksidacije masnih kiselina u mitohondrijima i povećane

koncentracije slobodnih masnih kiselina, posljedično povećanoj lipolizi visceralne masti. Međuproizvodi masnih kiselina ubrzavaju prirodne procese propadanja kardiomiocita uzrokujući apoptozu, promjene u strukturi i funkciji njihovih membrana, snižavajući funkcionalnost mitohondrija. S druge strane, mehanički učinak se ostvaruje u obliku tzv. „pseudoinfiltrativnog“ učinka, nakupljanjem proizvoda lipolize unutar kardiomiocita. Promjene relaksacije nastaju kao rezultat promjena sastava i svojstava miokarda, kao što su intersticijska fibroza i remodeliranje matriksa, hipertrofija lijeve klijetke i masna infiltracija koje zajedno uzrokuju dijastoličku disfunkciju lijeve klijetke.

Glede hipertenzije i AKS postoje određeni podaci da prethodna hipertenzija predisponira k srčanom popuštanju u bolesnika s infarktom miokarda.¹⁶¹

U pogledu pretilosti i infarkta miokarda neki autori smatraju da je povišen BMI obrnuto proporcionalan sa smrtnošću kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda (za razliku od omjera struk/bok).^{143, 144} Drugi pak smatraju da je cetralna pretilost povezana s većim stupnjem miokardne nekroze tijekom infarkta miokarda.¹⁴⁵

Podaci o dugoročnoj prognozi se razlikuju, dok neki smatraju da je abdominalna pretilost nezavisni čimbenik ukupne smrtnosti nakon infarkta miokarda, posebice u muškaraca¹⁴⁶, drugi su mišljenja da povećan BMI nije povezan s preživljenjem nakon infarkta miokarda.²¹⁸

Iz literature je poznata povezanost između mikroalbuminurije i kardiovaskularnih događaja.²¹⁹

Postoje istraživanja prema kojima je mikroalbuminurija predskazatelj povećanog rizika za komplikacije tijekom akutnog infarkta miokarda¹⁶² te da bolesnici s mikroalbuminurijom imaju opsežniji infarkt miokarda (čak ako se radi o bolesnicima bez šećerne bolesti, ali s prisutnom arterijskom hipertenzijom).¹⁶³

Prema nekim podacima mikroalbuminurija tijekom infarkta miokarda je snažan predskazatelj jednogodišnjeg mortaliteta.¹⁶⁴

5.2 Metabolički sindrom u populaciji bolesnika s akutnim koronarnim sindromom

Kao što se vidi iz Tablice 2 od 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom 141 (61,3%) su ispunjavali kriterije za MetS prema SZO (slično podacima iz literature na znatno većem uzorku¹⁹⁴) dok 89 bolesnika (38,7%) nije imalo MetS.

MetS bio je prisutan u 92 od 152 muških bolesnika (60,5%) te u 49 od 78 bolesnica (62,8%) tako da nije postojala signifikantna razlika u prisustvu MetS između spolova.

Od ukupnog broja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom 47 je imalo nestabilnu anginu pectoris, 92 infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI) te 91 infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI). Žene sa akutnim koronarnim sindromom su u ovom uzorku bile starije (prosječna dob 68,28 godina) nego muškarci (srednja dob 63,29 godina).

Srčano popuštanje (stupnja Killip II ili više) razvilo je 89 od 230 bolesnika, tj. srčano popuštanje bilo je prisutno u 38,69 % bolesnika i odsutno u 61,3% bolesnika, što je vidljivo iz Tablice 3.

Nije bilo razlike u standardnoj kardijalnoj medikamentoznoj terapiji u obje skupine.

5.3 Metabolički sindrom i težina akutnog infarkta miokarda

Prema podacima iz tablica 5, 17 i 18 bolesnici iz skupine s MetS imali su signifikantno opsežniji infarkt miokarda u odnosu na skupinu bolesnika bez MetS (ako je težina IM izražena u vršnim MB-CK vrijednostima [141 ± 117 vs. 95 ± 78 IU/mL ($t=3,208$, $df=176$, $p=0,002$)] ili vršnim CK vrijednostima [1484 ± 1354 vs. 981 ± 890 IU/mL ($t=3,022$, $df=177$,

$p=0,003$)).

Srednja životna dob bolesnika bez MetS bila je 63,9 godina (SD 11,83), dok je srednja životna dob bolesnika sa MetS bila 65,7 godina (SD 9,68). Statistička vjerojatnost da su te dvije srednje vrijednosti jednake je 0,239, što nam ne dozvoljava da ih proglasimo statistički različitim. Drugim riječima, ne možemo smatrati da dob ima utjecaja na razliku u veličini infarkta miokarda između dviju skupina.

Mehanizmi koji predisponiraju k opsežnijem infarktu miokarda i srčanom popuštanju u skupini s MetS mogu biti u većem stupnju ateroskleroze i/ili endotelijalne disfunkcije kod bolesnika sa MetS.^{47, 91-93} Ti bolesnici su predisponirani koronarnoj bolesti srca, koja je vjerojatno više izražena kod bolesnika koji istovremeno imaju dijabetes melitus/intoleranciju glukoze, hipertenziju, dislipidemiju, pretilost i/ili mikroalbuminuriju (sastavnice MetS).

5.4 Razlika u težini infarkta miokarda između spolova u odnosu na MetS i uzroci

U istraživanju je po prvi puta u dostupnoj literaturi opisana veza između spola i MetS u odnosu na veličinu infarkta miokarda.²²⁰

Dok je u bolesnika bez MetS veličina infarkta miokarda bila signifikantno veća u muškaraca nego u žena, u skupini s MetS veličina infarkta miokarda bila je signifikantno veća u žena. Skupina žena s MetS je uopće bila podskupina sa najtežim infarktom miokarda izraženim u vršnim vrijednostima CK, MB-CK, što je vidljivo iz Tablica 6 i 7.

Prema dosadašnjoj dostupnoj literaturi ovo je prvo istraživanje koje je pokazalo da žene s MetS imaju opsežniji infarkt miokarda od muškaraca s MetS.²²⁰

Nadalje, statističkom analizom kovarijance dobivamo da dob kao utjecajni čimbenik ne utječe na razliku u veličini infarkta miokarda između spolova ($p=0,875$). Postoji međutim interaktivan međuodnos između spola i MetS (kod ženskog spola prisustvom MetS značajno raste veličina infarkta miokarda ($p=0,020$)) što je prikazano u tablicama 21a,b i 22.

Razlike u veličini infarkta prema spolu dijelom mogu biti objašnjene ženskim statusom. Iza određenih stanja prisutnih u žena mogu se skrivati razlike u patofiziologiji ishemičke vaskularne bolesti između spolova. Tako su primjerice za žene specifična stanja rana menopauza, gestacijski dijabetes, peripartalna vaskularna disekcija, preeklamsija i eklampsija, policistički sindrom ovarija i hipotalamička hipoestrogenemija. Neka od tih stanja nose povećan rizik za nastajanje ishemičke bolesti srca kasnije u životu.²²¹

Žene također imaju veću stopu vaskularnih abnormalnosti tipa Raynoudovoga sindroma, migrene, vazospastičkih bolesti i drugih vaskulitisa. Proces starenja smanjuje razinu estrogena na svega jednu desetinu premenuopauzalnih vrijednosti. Predominanti izvor estrogena prije menopauze je estradiol, dok je u menopauzi glavni izvor konverzija androgena u estron u masnom tkivu.²²² Te varijacije doprinose k značajnoj razlici u pojavnosti ishemičke bolesti u postmenopauzi, što potkrepljuje činjenica da mlađe žene s estrogenskim nedostatkom imaju sedam puta povećan rizik za nastanak rane ishemičke bolesti srca.

Slijedeći uzrok različitog ishoda koronarne bolesti srca između muškaraca i žena su razlike u vaskularnoj strukturi između spolova. Tako žene imaju manje i rigidnije konduitne arterije od muškaraca. Dobi uzrokovana rigidnost aorte češća je u dijabetičkih žena nego u muškaraca.^{223,224} Sve navedeno može utjecati na razliku težini infarkta između žena i muškaraca s MetS kao i u stopi srčanog popuštanja, budući da dijabetes melitus kao osnovna sastavnica MetS statistički značajno utiče na spomenute razlike (Tablica 10 a i b).

5.5 Sastavnice metaboličkog sindroma i njihov utjecaj na težinu infarkta miokarda

Prema dosadašnjim spoznajama ovo je prvo istraživanje do sada koje istovremeno uspoređuje MetS s njegovim pojedinim sastavnicama u smislu utjecaja na težinu infarkta miokarda i srčano popuštanje.

U dosadašnjoj literaturi opisano je da bolesnici sa šećernom bolešću i infarktom miokarda imaju veću učestalost prethodnog infarkta miokarda, opsežniji infarkt miokarda i nižu istisnu frakciju lijeve klijetke nego u nedijabetičari.²²⁵

Dijabetički bolesnici imaju veću smrtnost nakon infarkta miokarda vjerojatno zbog povećanog oksidativnog stresa.²²⁶

Poznato je nadalje da su bolesnici sa šećernom bolesti i akutnim koronarnim sindromima tipa nestabilne angine pectoris i NSTEMI pod povećanim rizikom za lošiji ishod za 50%.^{56,213}

Povišene vrijednosti glukoze u krvi u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom pokazale su se kao nezavisan čimbenik lošijeg ishoda, neovisno o tome da li je u bolesnika prethodno dijagnosticirana šećerna bolest.^{59,214}

Analizirajući u istraživanju skupine bolesnika s pojedinim sastavnicama metaboličkog sindroma (dijabetes melitus/intolerancija glukoze, arterijskom hipertenzijom, sniženim HDL-om, povišenim trigliceridima, mikroalbuminurijom te povišenim omjerom struk/bok tj. indeksom tjelesne mase - Tablice 10-16) dobijemo da je skupina bolesnika sa sniženim HDL kolesterolom imala statistički signifikantno opsežniji infarkt miokarda u odnosu na skupinu s normalnim HDL kolesterolom, ako se za težinu infarkta miokarda kao “surogat” uzme vršna vrijednost MB-CK. Ukoliko se kao “surogat” za težinu infarkta miokarda uzme pak vršna vrijednost CK ispada da skupina bolesnika s povišenim trigliceridima ima signifikantno opsežniji infarkt miokarda nego skupina bez povišenih triglicerida.

Skupina bolesnika s dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze imala je statistički značajno opsežniji infarkt miokarda u odnosu na skupinu bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze u oba slučaja, i kada se kao “surogat” težine infarkta uzimao vršni CK [1409±1320 versus 1043±930 IU/mL ($t=2,120$, $df=135$, $p=0,036$)] i kada je težina infarkta izražena vršnim vrijednostima MB-CK [134±114, versus 99±81 IU/mL values ($t=2,355$, $df=134$, $p=0,020$)]. (Tablica 10 a, b).

Budući da je MB-CK senzitivniji i specifičniji za srčani mišić za zaključiti je da bolesnici iz skupina s MetS, dijabetes melitusom te sniženim HDL-om imaju statistički signifikantno opsežniji infarkt miokarda nego bolesnici iz njihovih “kontrolnih skupina”, tj. da dijabetes

melitus/intolerancija glukoze i snižen HDL kao sastavnice MetS značajnu utječu na težinu infarkta miokarda što se vidi iz Tablica 17 i 18. U manjoj mjeri na veličinu infarkta miokarda utječu i povišeni trigliceridi, budući da skupina bolesnika sa povišenim trigliceridima ima opsežniji infarkt miokarda samo u slučaju ukoliko se uzmu kao “surogat” vršne vrijednosti CK.

5.6 Metabolički sindrom i srčano popuštanje

U cijeloj skupini od 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom srčano popuštanje je bilo statistički signifikantno češće u skupini s MetS nego bez MetS što se poklapa s podacima iz literature¹⁹¹, iako su se dosadašnji podaci iz literature odnosili uglavnom na bolesnike s akutnim infarktom miokarda (u ovom istraživanju bili su obuhvaćeni i bolesnici s nestabilnom anginom pectoris).

Znakove srčanog popuštanja (stupnja II ili više po Killipu) tijekom hospitalizacije razvilo je 89 od 230 bolesnika (38,7), dok 141 (61,3%) nije imalo znakove srčanog popuštanja. Srčano popuštanje bilo je značajno prisutnije u bolesnika s MetS. Dok je svega 28,1% bolesnika sa srčanim popuštanjem bilo bez MetS (25 bolesnika) čak 71,9% bolesnika sa srčanim popuštanjem (tj. 64 od njih) je bilo iz skupine s MetS.

Dok je u skupini od 89 bolesnika bez MetS samo 28,1 % (25 bolesnika) razvilo srčano popuštanje, u skupini od 141 bolesnika sa MetS 64 (45,4%) imalo je srčano popuštanje dok njih 77 (54,6%) nije imalo srčano popuštanje ($p=0,012$, “Odds ratio”=2,128), što je vidljivo iz Tablica 23 (a, b, c) te 31. Spomenuti rezultati u pogledu stope srčanog popuštanja u bolesnika sa i bez MetS podudaraju se sa rezultatima opisanim u literaturi.¹⁹¹

Patofiziološki uzrok češćem srčanom popuštanju kod bolesnika s MetS može biti u reduciranoj bioraspoloživosti endotelom proizvedenog dušičnog oksida.¹²⁷

Uzajamna povezanost između pretilosti, inzulinske rezistencije, endotelne disfunkcije i upale kao centralnih mehanizama MetS može istovremeno dovesti do većeg stupnja koronarne ateroskleroze, hipertrofije i popuštanja lijeve klijetke.¹²⁸

Različite vrste stanica u miokardu: kardiomiociti, fibroblasti, endotelne i glatke mišićne stanice reagiraju na autokrini, parakrini i endokrini učinak adipokina te pridonose procesu patološke remodelacije miokardnog matriksa.²²⁷

Remodeliranje ekstracelularnog matriksa je aktivan proces u kojem dolazi do ultrastrukturnih promjena miokarda, doprinoseći razvoju dijastoličke disfunkcije. Abnormalnosti matriksa u procesima hipertrofije lijeve klijetke uključuje neurohormone, bioaktivne molekule i matricelularne proteine koji reguliraju sintezu i degradaciju ekstracelularnog matriksa putem učinka matriks metaloproteinaze i koncentracije inhibitora matriks metaloproteinaze.²²⁸

Poznata je uloga šećerne bolesti tip 1 na miokardnu disfunkciju i srčano popuštanje.²²⁹

U stanju pretilosti adipokini utječu na razvoj arterijske hipertenzije putem prekomjerne simpatičke stimulacije, endotelne disfunkcije i vazokonstrikcije, povećanom retencijom natrija u bubrežima.²³⁰

Hemodinamski (putem arterijske hipertenzije) i nehemodinamski neurohumoralni čimbenici (adipokini, leptin, adiponektin) zajedno utječu na remodelaciju i hipertrofiju miokarda, djelujući na sistoličku i dijastoličku disfunkciju. Regionalna redukcija sistoličke funkcije direktno korelira sa arterijskom hipertenzijom i metaboličkim abnormalnostima, kao posljedica visceralnog masnog tkiva, triglicerida i inzulinske rezistencije.²³¹

S druge strane udio miokardnih triglicerida raste s dobi, moguće doprinoseći razvoju dijastoličke disfunkcije neovisno o ITM i vrijednostima arterijskog tlaka, mijenjajući tako miokardnu rastezljivost i bioenergetsku funkcionalnost.²³²

5.7 Metabolički sindrom, spol i srčano popuštanje

Analizirajući srčano popuštanje prema spolu na uzorku od 230 bolesnika možemo zaključiti da je postojala tendencija k većoj stopi srčanog popuštanja u žena, koja je gotovo na granici statističke značajnosti što je vidljivo iz Tablica 32 a i b. Naime od 152 muška bolesnika 54 (35,5%) imalo je srčano popuštanje dok njih 98 (64,5%) nije imalo srčano popuštanje. Od 78 bolesnica 35 njih (44,9%) imalo je srčano popuštanje dok njih 43 (61,3%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,198$).

Do sada u literaturi nije opisana tendencija ka većoj stopi srčanog popuštanja u žena s MetS tijekom akutnog koronarnog sindroma.²²⁰

Potencijalni uzroci većoj stopi srčanog popuštanja mogu biti u tome što su žene s akutnim koronarnim sindromom starije (što se pokazalo i na našem uzorku, vidljivo iz Tablice 3). U literaturi postoji naime termin “gender gap” kojim se objašnjava veća učestalost komplikacija tijekom infarkta miokarda i veća smrtnost u žena.²³³ Žene nadalje mogu češće imati prethodnu anamnezu srčanog popuštanja i arterijske hipertenzije kao i više komorbiditeta od muškaraca što sve može predisponirati k većoj stopi srčanog popuštanja tijekom infarkta miokarda.^{234,235}

Osim spomenutog, jedan od potencijalnih uzroka k većem srčanom popuštanju je i prisutnost MetS. Naime, na temelju statističke analize (exact sign.2-smjerni test) za zaključiti je da postoji tendencija češćem srčanom popuštanju u žena s MetS u odnosu na muškarce, iako ta razlika još nije statistički značajna što je vidljivo iz tablica 33 a i b te slike 3.

Dok je kod 60 muških bolesnika bez MetS srčano popuštanje bilo prisutno u 16 (26,7%) bolesnika, njih 44 (73,3%) nije imalo srčanog popuštanja.

Od 92 muškarca s MetS njih 38 (41,3%) imalo je srčano popuštanje, dok njih 54 (58,7%) nije imalo srčano popuštanje. ($p=0,830$).

Od 29 žena bez MetS njih 9 (31%) imalo je srčano popuštanje dok njih 20 (69%) nije imalo srčano popuštanje. Od 49 žena s MetS njih 26 (53,1 %) imalo je srčano popuštanje, dok njih 23 (46,9%) nije imalo srčano popuštanje ($p=0,65$). (Tablica 33b).

5.8 Sastavnice metaboličkog sindroma i njihov utjecaj na srčano popuštanje

Analizirajući pojedine sastavnice MetS vidimo da jedino skupina bolesnika s dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze ima statistički značajno veću stopu srčanog popuštanja u odnosu na skupinu bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze (Tablica 25 a-c).

Dok je u skupini bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze srčano popuštanje bilo prisutno u svega 20 od 73 bolesnika (27,4%), odsutno je u 53 (72,6%) bolesnika, u skupini sa dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze srčano popuštanje bilo je prisutno u 69 od 157 bolesnika (43,9%), dok je bilo odsutno 88 bolesnika (56,1%) ($p=0.020$, "Odds ratio" $=2,078$).

Od ranije je poznato iz literature da je srčano popuštanje nakon infarkta miokarda znatno češće u dijabetičara²³⁶ što je prema nekim podacima naročito izraženo u žena²³⁷, što bi pak moglo biti objašnjenjem tendenciji k većoj stopi srčanog popuštanja u žena s MetS u našem uzorku budući da su sve bolesnice s MetS imale ili dijabetes melitus ili intoleranciju glukoze.

Već je Framinghamska studija ukazala na povećan rizik k srčanom popuštanju u bolesnika sa šećernom bolešću. Rizik za srčano popuštanje u mladih dijabetičara s infarktom miokarda je u muškom spolu povećan za četiri, a u ženskom spolu za čak osam puta.

Patofiziološki uzroci češćeg srčanog popuštanja u dijabetičara brojni su i kompleksni.

"Dijabetička kardiomiopatija" je na patohistološkom nivou karakterizirana hipertrofijom miocita, intersticijskom fibrozom, povećanjem PAS-pozitivnog materijala i intramiokardijalnom mikroangiopatijom. Očuvanost mikrocirkulacije u velikoj mjeri ovisi o inzulinskoj rezistenciji koja je poremećena kod bolesnika sa šećernom bolešću i intolerancijom glukoze. Narušena mikrocirkulacija dovodi do patološkog remodeliranja miokarda, što pak predisponira k srčanom popuštanju. Slabljenje srčane funkcije i inzulinska rezistencija su međusobno usko povezani događaji. Bolesnici sa srčanim popuštanjem su rezistentniji na inzulin zbog toga što češće imaju arterijsku hipertenziju, hipertrofiju lijeve klijetke i dijastoličku disfunkciju. Srčano popuštanje pak pojačava inzulinsku rezistenciju zbog sekundarne pojačane aktivacije simpatičkog živčanog sustava te posljedične ubrzanog lipolize čime se zatvara začarani krug.

Normalan odgovor ne-infarciranog dijela miokarda je kompenzatorna hiperkinezija čime gotovo da se normalizira ejeekcijska frakcija (što može objasniti nesignifikantne razlike u efekcijskoj frakciji između skupina s i bez MetS u našem istraživanju-Tablica 36). U GUSTO 1 studiji (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries-1) u kojoj je bilo uključeno preko 300 bolesnika sa šećernom bolešću 90 minuta nakon trombolize nije postojala razlika u globalnoj istisnoj frakciji lijeve klijetke između bolesnika s i bez šećerne bolesti. Ipak, normalan odgovor u smislu kompenzatorne hiperkinezije u dijabetičara je izostao. Zabilježena je snižena regionalna segmentalna kontraktilnost u ne-infarciranom području u dijabetičara. Kao posljedica toga tijekom daljnjeg praćenja u dijabetičara se srčano popuštanje javilo dva puta češće nego u nedijabetičnih bolesnika. Budući da, kao što je rečeno nije bilo razlike u globalnoj istisnoj frakciji lijeve klijetke između bolesnika sa i bez šećerne bolesti smatra se da je za srčano popuštanje u dijabetičara dominantno bila odgovorna dijastolička disfunkcija uslijed odsutnosti kompenzatorne hiperkinezije ne-infarciranih dijelova miokarda.²³²

Spomenuti patofiziološki mehanizmi i klinička zapažanja vjerojatno objašnjavaju veću stopu srčanog popuštanja u skupini bolesnika s MetS (i podskupini sa diabetes melitusom/intolerancijom glukoze) u našem istraživanju, unatoč činjenici da između skupine bolesnika s i bez MetS nije postojala značajna razlika u istisnoj frakciji lijeve klijetke (iako je ista u prosjeku bila nešto niža u skupini s MetS, mada bez statističke značajnosti).

Analizirajući skupine bolesnika sa ostalim sastavnicama MetS prema SZO vidimo da skupine bolesnika s mikroalbuminurijom, povišenim omjerom struk/bok te povišenim indeksom tjelesne mase imaju tendenciju k češćem srčanom popuštanju u odnosu na njihove kontrolne skupine, iako još ne u granicama statističke značajnosti, što je vidljivo iz Tablice 31.

Zaključno možemo reći da postoji kumulativni učinak prije svega diabetes melitusa, a potom u manjoj mjeri mikroalbuminurije i pretilosti koji zajedno dovode do toga da bolesnici sa MetS imaju veću stopu srčanog popuštanja u odnosu na bolesnike bez MetS.

5.9 Utjecaj povišenih vrijednosti leukocita kod prijema, povišene razine glukoze u krvi i povišenog kreatinina na veličinu infarkta miokarda i srčano popuštanje

Kao što se vidi iz tablica 19 i 20 povišene vrijednosti leukocita kod prijema, kao niti glukoze u venskoj krvi ili povišen serumski kreatinin nisu značajno utjecali na težinu infarkta miokarda izraženog u srednjim vršnim CK i MB-CK vrijednostima.

Što se srčanog popuštanja pak tiče, skupina bolesnika s povišenim kreatininom imala je statistički značajniju stopu srčanog popuštanja u odnosu na bolesnike sa normalnim vrijednostima kreatinina, što je vidljivo iz tablice 34.

Povišeni leukociti kod prijema ili povišena koncentracija glukoze nisu se na ovom uzorku pokazali kao čimbenici koji bi predisponirali k većoj stopi srčanog popuštanja.

5.10 Utjecaj metaboličkog sindroma na stopu prethodnog infarkta miokarda

Na analiziranom uzorku pokazalo se da bolesnici koji su preboljeli akutni koronarni sindrom i istovremeno ispunjavaju kriterije za MetS imaju veću stopu prethodnog infarkta miokarda što je vidljivo iz Tablice 35. Naime, od 141 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji su imali MetS njih 35 (24,8%) imalo je prethodno preboljeli infarkt miokarda, dok je u skupini bez MetS samo 12,4% imalo ponovljeni infarkt miokarda ($p=0,027$), što korelira sa podacima iz literature.¹⁹¹

5.11 Utjecaj metaboličkog sindroma na bolničku smrtnost

Prisutnost MetS predisponira k većoj bolničkoj smrtnosti. Naime, smrtnost u skupini sa MetS bila je 9,2 % u odnosu na skupinu bez MetS gdje je bila samo 2,2% (kumulativna smrtnost 6,5%).

Unutar skupine sa metaboličkim sindromom postojala je tendencija k većoj smrtnosti u žena.

Postoje literaturni podaci da bi primjena „drug-eluting stentova” (DES) mogla smanjiti utjecaj MetS na dugoročnu smrtnost u bolesnika sa infarktom miokarda i metaboličkim sindromom.

238

Zaključno možemo reći da prisutnost MetS tijekom akutnog koronarnog sindroma predisponira k opsežnijem infarktu miokarda, većoj stopi srčanog popuštanja, ponovljenog infarkta miokarda i hospitalnoj smrtnosti, što je naročito izraženo u žena. Prepoznajući bolesnike sa MetS tijekom akutnog koronarnog sindroma kao skupinu s povišenim rizikom (posebice žene) moglo bi nas usmjeriti ka tome da se na tu skupinu bolesnika obrati posebna pozornost, kako tijekom tako i nakon hospitalizacije.

Spomenuta skupina bolesnika vjerojatno zahtijeva intenzivnije hemodinamsko praćenje tijekom hospitalizacije te obvezatnu urgentnu invazivnu kardiološku obradu, bez obzira koji od oblika akutnog koronarnog sindroma ima.

6. Zaključak

Ovim istraživanjem obuhvaćeno je 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

Od toga je 141 bolesnik ispunjavao kriterije za MetS prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, dok 89 njih nije imalo MetS.

U skupini od 183 bolesnika s akutnim infarktom miokarda oni sa MetS imali su statistički značajno opsežniji tj. veći infarkt miokarda mjeren prosječnim vršnim vrijednostima CK i MB-CK u odnosu na one bez MetS.

Dok je kod muškaraca bez MetS infarkt miokarda bio opsežniji nego u žena bez MetS u skupini s MetS žene su imale opsežniji infarkt miokarda nego muškarci s MetS. Iako su žene bile nešto starije u odnosu na muškarce upotrebom statističke metode analize kovarijance isključeno je da je razlika u dobi bitno utjecala na veliku razliku u težini infarkta miokarda između žena i muškaraca sa MetS. Postojao je interaktivan međuodnos između spola i MetS (kod ženskog spola prisutnošću MetS značajno raste težina infarkta miokarda) ($p=0,020$).

Gledajući pojedine sastavnice MetS skupine s dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze te niskim HDL-om imale su statistički značajno opsežniji infarkt miokarda mjeren vršnim vrijednostima MB-CK nego skupine bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze i s normalnim HDL-om. Ukoliko se gleda veličina infarkta prema vršnim vrijednostima CK osim skupine s dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze i skupina bolesnika s povišenim trigliceridima ima opsežniji infarkt miokarda u odnosu na skupinu s normalnom razinom triglicerida u krvi.

Analizirajući pojavu srčanog popuštanja tijekom akutnog koronarnog sindroma prema spolu postoji tendencija k češćem popuštanju u žena, što je naročito izraženo u skupini s MetS.

Općenito skupina bolesnika s MetS imala je statistički značajniju stopu srčanog popuštanja u odnosu na one bez MetS.

Od pojedinih sastavnica MetS skupina bolesnika sa dijabetes melitusom/intolerancijom glukoze imala je statistički značajniju veću stopu srčanog popuštanja u odnosu na skupinu bez dijabetes melitusa/intolerancije glukoze.

Skupine bolesnika s mikroalbuminurijom, povišenim omjerom struk/bok te povišenim indeksom tjelesne mase imaju tendenciju k češćem srčanom popuštanju u odnosu na bolesnike bez mikroalbuminurije, sa normalnim vrijednostima struk/bok i normalnim indeksom tjelesne mase, iako još ne u granicama statističke značajnosti.

Stopa ponovljenog infarkta miokarda bila je veća u skupini bolesnika s MetS u odnosu na skupinu bez MetS.

Bolnička smrtnost bila je statistički signifikantno veća u skupini bolesnika sa metaboličkim sindromom nego u skupini bez metaboličkog sindroma.

Zaključno, možemo reći da bolesnici koji imaju akutni koronarni sindrom i istovremeno ispunjavaju kriterije za MetS prema SZO imaju opsežniji infarkt miokarda, predisponiraniji su srčanom popuštanju, ponovljenom infarktu miokarda i hospitalnoj smrtnosti nego bolesnici bez MetS. Spomenuta opažanja su posebice izražena u žena. Stoga bi se spomenuta skupina bolesnika mogla smatrati kao skupina s visokim rizikom za komplikacije tijekom akutnog koronarnog sindroma. Ta skupina bolesnika zahtijeva intenzivnije praćenje, hemodinamski monitoring te vjerojatno svi i urgentnu invazivnu kardiološku obradu, bez obzira koji od oblika akutnog koronarnog sindroma je dijagnosticiran što bi moglo smanjiti utjecaj MetS na smrtnost ovih bolesnika.²³⁸

7. Sažetak

Metabolički sindrom (MetS) je prema SZO istovremena prisutnost dijabetes melitusa/intolerancije glukoze te najmanje dviju od slijedećih sastavnica: arterijske hipertenzije, centralne pretilosti, dislipidemiji i/ili mikoralbuminurije.

Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost MetS i njegovih sastavnica kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Nadalje htjela se usporediti težina akutnog infarkta miokarda mjerena vršnim vrijednostima CK i MB-CK kod bolesnika sa i bez MetS te usporediti težinu infarkta miokarda u muškaraca i žena sa i bez MetS. Analiziran je i utjecaj pojedinih sastavnica MetS na težinu infarkta miokarda i srčano popuštanje.

U istraživanje je uključeno 230 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom hospitaliziranih u koronarnoj jedinici KB Dubrava od siječnja 2006. do lipnja 2007. godine. Bolesnici zaprimljeni u subakutnoj fazi infarkta miokarda te oni koji nisu dali pristanak nisu uključeni u istraživanje.

Glede statističke obrade kontinuirane varijable su prikazane kao srednja (M) i standardna devijacija (SD). Dihotomne varijable su prikazane kao postotak. Studentov t test je upotrijebljen za komparaciju kontinuiranih varijabli, dok je Fischerov Exact Test uzet za komparaciju dihotomnih varijabli. Vrijednost $p < 0,05$ se smatra statistički signifikantnom.

Skupina bolesnika s MetS imala je opsežniji infarkt miokarda izražen u vršnim vrijednostima CK ($p=0,003$) i MB-CK ($p=0,002$) nego skupina bez MetS. Dok je kod bolesnika bez MetS infarkt bio opsežniji u muškaraca u skupini s MetS infarkt miokarda bio je opsežniji u žena. Srčano popuštanje je također bilo prisutnije u bolesnika s MetS ($p=0,012$), što je ponovno bilo izraženije u žena, iako još ne u granicama statističke značajnosti.

Stopa ponovljenog infarkta miokarda bila je češća u bolesnika sa MetS ($p=0,027$) kao i bolnička smrtnost.

Zaključno možemo reći da je skupina bolesnika s MetS, posebice žena s akutnim koronarnim sindromom predisponirana k opsežnijem infarktu miokarda, srčanom popuštanju, ponovljenom infarktu miokarda i bolničkoj smrtnosti.

7. SUMMARY

“Components of the metabolic syndrome as independent risk-factors in patients with acute coronary syndrome.”

Metabolic syndrome (MetS) is occurrence of diabetes mellitus/glucose intolerance and at least two of the following: arterial hypertension, central obesity, dyslipidemia and/or microalbuminuria in the same patient (definition by WHO).

Aim of the study was to find out what is the occurrence of MetS and its components in patients with acute coronary syndrome.

Furthermore, we compared size of myocardial infarction expressed in “peak-CK” and “peak-MB-CK” values as a “surrogate” for myocardial infarction size in patients with and without MetS. We also analyzed myocardial infarction size according to gender in groups with and without MetS. Then we analyzed influence of particular components of MetS on myocardial infarction size and heart failure.

230 patients with acute coronary syndrome admitted at coronary care unit of University hospital Dubrava between January 2006. and June 2007. were analysed. Patients admitted in subacute phase of myocardial infarction or those that did not give consent were not included in trial.

Continuous variables were expressed as mean (M) and standard deviation (SD). Dichotomous variables were expressed as percentage. Student's t test was used to compare continuous

variables, and Fisher's Exact Test was used to compare dichotomous variables. A p value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Group of patients with MetS had larger myocardial infarction size expressed by “peak-CK” ($p=0.003$) and “peak-MB-CK” values ($p=0.002$). While in patients without MetS myocardial infarction size was larger in males, on the contrary, in MetS group myocardial infarction size was larger in females.

Heart failure was also more often in MetS group ($p=0.012$), which was again more emphasized in females, however still not statistically significant.

Rate of previous myocardial infarction was again higher in MetS group ($p=0.027$). Hospital mortality was higher in patients with metabolic syndrome.

Conclusively, we can say that group of patients with MetS, especially females having acute coronary syndrome are prone to have more extensive myocardial infarction, are more prone to have heart failure, have had more often previous infarction and have higher hospital mortality.

8. Literatura

1. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie Syndrom. Zentralb Inn Med 1923; 44: 105-27.
2. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisyndrome. Rev Rhum Mal Osteoartic 1966; 33 (1): 10-4.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
4. Sattar N. The metabolic syndrome: should current criteria influence clinical practice? Current Opinion in Lipidology 2006; 17: 404-411.
5. Calleen HB, Saye J and Wennolge LP. The Metabolic syndrome X. Annals of the New York Academy of Sciences 1999; 20: 892.
6. Piatti P, Fragasso L, Monti D, Caumo A, Van Phan C, Valsecchi G et al. Endothelial and metabolic characteristics of patients with angine and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insulin resistance sindrome and normal controls. J Am Coll Cardiol. 1999 Nov 1; 34 (5): 1452-60.
7. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Met 2004; 89: 2595-2600.
8. Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearnej J. Physical inactivity, sedentary lifestyle, and obesity in the European Union. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 1192-1201.
9. Reaven GM. Banting lecture 1998. Role of insulin resistance in human disaese. Diabetes 1998; 37: 1595-1607.
10. De Fronzo RA, Ferrannnini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14: 173-194.

11. Gade W, Shmit J, Collions M, Gade J. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Lab Sci* 2010; 23: 51-61.
12. Bayturan O, Tucz EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 478-484.
13. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007; 91: 1063-1077.
14. Manu P, Tsang J, Napolitano BA, Lesser ML, Correl CU. Predictors of insulin resistance in the obese with metabolic syndrome. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 409-413.
15. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
16. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel of Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Panel Treatment III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2762.
18. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
19. Alberti MM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition, a consensus statement from the IDF. *Diabet Med* 2006;23: 469-480.
20. Gerard T C, Seng KG, Gerald F W. Revisiting the metabolic syndrome - *MJA*, 2006; 185 (8): 445 - 448.
21. Committee to Evaluate to Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome: Nippon Naika Gakkai Zashi, 2005; 94: 794-809.
22. Matsuzawa J. Metabolic Syndrome-Definition and Diagnostic Criteria in Japan. *Journal of Atheroscl Thromb*, 2005; 12: 301.

23. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
24. World Health Organisation. Obesity: Preventing and Managing Global Epidemic: Report on WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organisation 2000.
25. Health Canada. Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults. Ottawa, Canada: Health Publication Canada Centers; 2003. Publication ID No.4645. ISBN 0-662-33431-0.
26. Khan NA, Mc Alister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension, part II: therapy. *Can J Cardiol*. 2006; 22: 583-593.
27. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S.
28. Lopez-Suarez A, Elvira-Gonzalez J, Basunana Quirell A. Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 321-324.
29. Yoo TW, Sung KC, Shin HS. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-933.
30. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshid H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid levels and risk of development of hypertension and impaired fasting glucose or type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 523-530.
31. Masuo K, Kawauchi H, Mikami H, Oquihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474-480.

32. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and risk for hypertension and type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypert* 2001; 19: 1209-1215.
33. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischaemic heart study. *Am Heart J* 1972; 84: 171-182.
34. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 1017-1027.
35. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berensong GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005; 45: 34-38.
36. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predistors of an increased risk of future hypertension in Utah. A screening analysis. *Hypertension* 1991; 17: 969-976.
37. Jossa F, Farinaro E, Panico S. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypert* 1994; 8: 677-681.
38. Nagahama K, Inogue T, Iseki K. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 835-841.
39. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel VB, Vasan RS. Relations of serum uric acid on longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28-33.
40. Erdogan G, Gullu H, Caliskan M. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1276-1282.
41. Zoccali C, Mairo R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1466-1471.
42. Farquhanson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-226.
43. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetes with mild hypertension. *Hypertension* 2005; 35: 746-751.

44. Guthinoda S, Sinkey C, Barenz T, Haynes WG. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation* 2003; 107: 416-421.
45. Balton VH, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia. *Biochem Med* 2008; 18: 14-24.
46. Rogulj D, Konjevoda P, Milić M, Mladinić M, Domijan AM. Fatty liver index as indicator of metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry* 2012; 45: 68-71.
47. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-2600.
48. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, et al. Insulin sensitivity and acute insulin response in African-Americans, non-Hispanic whites, and Hispanics with NIDDM: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1997; 46: 63-69.
49. Tsai CH. Metabolic syndrome in non-obese Taiwanese: new definition of metabolically obese, normal-weight individuals. *Chin Med J* 2009; 122 (21): 2534-2539.
50. Wolkowitz OM, Reus VI, Mellon SH. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerating aging. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 25-39.
51. Procopciuc LM, Sitar-Taut A, Pop D, Sitar-Taut DA, Olteanu I and Zdrengea D. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur J Intern Med* 2010; 21: 414-418.
52. Bray GA. *The Metabolic Syndrome and Obesity*. Human Press Inc; 2005: 98.
53. Hegelle RA, Pollex RL. Genetic and physiological insights into the metabolic syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: 663-669.
54. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Khan HM, Hegelle RA. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis* 2006; 184: 121-129.
55. Sutton BS, Weinert S, Langefeld CD, Williams AH, Campbell JK, Saad MF, et al. Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Hum Genet* 2005; 117: 107-118.

56. Chen Y, Jiang Y, Mao Y. Hospital admissions associated with body mass index in Canadian adults. *Int J Obes* 2007; 31: 962-967.
57. Willis LH, Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Duscha BD, Aiken LB, et al. Minimal versus Umbilical Waist Circumference measures as Indicators of Cardiovascular Disease Risk. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 753-759.
58. Duvnjak I, Bulum T, Metelko Ž. Hypertension and Metabolic syndrome. *Diabetol Croat* 2008; 37: 83-89.
59. Pizent A, Pavlović M, Jurasović J, Dodig S, Pašalić D, Mujagić R. Antioxidants, trace elements and metabolic syndrome in elderly subjects. *J Nutr Health Aging* 2010; 14: 866-871.
60. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Celik H, Guzel S, Selek S, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1187-1193.
61. Demircan N, Gurel A, Armuctu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H. The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total oxidant status in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit* 2008; 14: 97-101.
62. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci* 2009; 84: 705-712.
63. Coppak SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 349-356.
64. Seet RC, Lee CY, Lim EC, Quek AML, Huang S-H, Khoo C-M, et al. Markers of oxidative damage are not elevated in otherwise healthy individuals with the metabolic syndrome. *Diabet Care* 2010; 33: 1140-1142.
65. Piperakis SM, Kontogianni K, Karanastasi G, Iakovidou-Kritsi Z, Piperakis MM. The use of comet assay in measuring DNA damage and repair efficiency in child, adult, and old age population. *Cell Biol Toxicol* 2009; 25: 65-71.
66. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222-2228.

67. Ferranini E, Haffner SM, Mitchel BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-22.
68. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.
69. Nilsson G, Hedberg P, Jonason T, Lönnberg I, Tenerz Å, Forberg R, et al. Waist circumference alone predicts insulin resistance as good as the metabolic syndrome in elderly women. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 520-526.
70. De Fronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claud Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53: 1270-1287.
71. De Fronzo RA. Batning lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58 (4): 773- 795.
72. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Hand Exp Pharmacol* 2006; 170: 3- 70.
73. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (8 suppl): c7-12.
74. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of controversy. *J Lipid Res* 2006; 47(7): 1339-1351.
75. Fuster V, Moreno PR. Atherothrombosis as a systemic, often silent, disease. *Nat Clin Pract Cardiovas Med* 2005; 2(9): 431.
76. Moreno PR, Sanz J, Fuster V. Atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006; 6(5): 437-438.
77. Hsieh CH, Pei D, Hung YJ, Kuo SW, He CT, Lee CH, et al. Identifying Subjects With Insulin Resistance by Using the Modified Criteria for Metabolic Syndrome. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 465-469.
78. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847–850.
79. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426–430.

80. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2: 800–803.
81. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–312.
82. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10): 772-783.
83. Shoelson SE, Jongson L, Goldfine B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1793–1801.
84. Muller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- or its receptors. *Diabetologia.* 2002; 45: 805–812
85. Chapidze G, Dolidze N, Enquobahrie DA, Kapanadze S, Latsabidze N, Williams MA. Metabolic Syndrome and C-reactive Protein among Cardiology patients. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 783-788.
86. Lara-Castro C, Fu Y, Chung HB, Garvey T. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Current Opinion In Lipidology* 2007, 18:263-1270.
87. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68 (11): 975-981.
88. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 2001; 11, 85-97.
89. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research.* 2005; 96: 939-949.
90. Hsiao FC, Wu CZ, Su SC, Sun MT, Hsieh CH, Hung YJ, et al. Baseline forced expiratory volume in the first second as an independent predictor of development of the metabolic syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental* 2010; 59: 848-853.

91. Hayden MR, Tyagi SC. Arterial vascular remodeling: the endothelial cell's central role. *Mo Med* 1998; 95: 213-217.
92. Hayden MR, Tyagi SC. Arteriogenesis: Angiogenesis within Unstable Atherosclerotic Plaques-Interaction with Extracellular Matrix. *Curr Interv Card Rep* 2000; 3: 218-227.
93. Hayden MR, Tyagi SC. Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atheroscleropathy. Cardiovascular Diabetol* 2002; 1: 21-27.
94. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111:1448–1154.
95. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:155–159.
96. Yokota T., Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96(5): 1723–1732.
97. Reill MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader MJ. Resistin is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation* 2005; 111: 932-939.
98. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak WM, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
99. Paoletti R, Bolego C, Poli A and Cignarella A. Metabolic Syndrome, Inflammation and Atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (2): 145-152.
100. Liu F, Zhang HY, Liu XN, Yang HY, Kang ZH, Shi XZ, et al. The association between metabolic syndrome and atherosclerosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003; 83 (15): 1317-1320.
101. Trevisan M, Lui J, Bahsas A, Menotti A. Syndrome X and mortality: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2008; 148: 958.
102. Čabrijan T, Čabrijan Ž. Sindrom X-plurimetabolički sindrom-sindrom inzulinske rezistencije. *Medicus* 1997; 6: 175.

103. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin. North Am* 2004; 33: 351-375.
104. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
105. Gu D. Body weight and mortality among men and women in China. *JAMA* 2006; 295(7): 776-783.
106. Ford ES, Gilles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
107. Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Luis DD, de la Torre ML, and al. Does the prevalence of metabolic syndrome improve by applying the International Diabetes Federation criteria? *Public Health Nutrition* 2007; 10 (10A): 1173-1180.
108. Cheteau-Degat ML, Dewailly E, Poirier P, Gingras S and Egeland GM. Comparison of diagnostic criteria of the metabolic syndrome in 3 ethnic groups of Canada. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 1526-1532.
109. Sakurai T, Limuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, et al. Age-Associated Increase in Abdominal Obesity and Insulin Resistance, and Usefulness of AHA/NHLBI Definition of metabolic Syndrome for Predicting Cardiovascular Disease in Japanese Elderly with Type 2 Diabetes Mellitus. *Gerontology* 2010; 56: 141-149.
110. Tucak-Zorić S, Bilić Čurčić I, Mihalj H, Dumančić I, Zelić Ž, Majetić C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the interior of Croatia: the Baranja region. *Collegium Antropologicum* 2008; 32 (3): 659-665.
111. Kolčić I, Vorko-Jović A, Salzer B, Smoljanović M, Kern J and Vuletić S. Metabolic Syndrome in a Metapopulation of Croatian Island Isolates. *Croat Med J* 2006; 47 (4): 585-592.
112. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.

113. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-314.
114. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease and all in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-1250.
115. Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, Ohta H, Okazaki S, Miyazaki T, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2006; 70: 1531-1537.
116. Gami AS, Witt BJ, Howard DE. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-414.
117. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819.
118. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 299: 2709-2716.
119. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397.
120. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2003; 108: 414-419.
121. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 385-390.
122. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.

123. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:113-1132.
124. Simons LA, Simons J, Friendlander Y, McCallum J. Does a diagnosis of the metabolic syndrome provide additional prediction of cardiovascular disease and total mortality in the elderly? The Dubbo study. *Med J Aust* 2007; 186(8): 400-403.
125. Simons LA, McCallum J, Simons J, Powell I, Ruys J, Heller R, et. al. The Dubbo study: an Australian prospective community study of the health of elderly. *Aust N Z J Med* 1990; 20: 783-789.
126. Simons LA, McCallum J, Friendlander Y, Simons J, Powell I, Heller R. Dubbo Study of the elderly: sociological and cardiovascular risk factors at entry. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 701-709.
127. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trend in Endocrinology and Metabolism* 2009; 20(06): 295-302.
128. Kim J, Motagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113: 1888-1904.
129. Abraham WT. Diabetes, hypertension, and renal insufficiency in post-myocardial infarction cardiovascular risk. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(S3): 30-36.
130. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB. Effect of diabetes mellitus on short-and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. *Am Heart J* 1995; 130: 51-58.
131. Donahoe SM, Stewart GC, Mc Cabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2007; 298(7): 765-775.
132. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.

133. Eliasson M, Lindahl B, Lundberg V, Stegmayr B. Diabetes and obesity in northern Sweden – occurrence and risk for stroke and myocardial infarction. *Scand J Publ Health*. 2003; 31: 70-77.
134. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med*. 1997; 241:485–492.
135. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors. *Diabetes* 2004; 53(8): 2095-2100.
136. Nishio K, Shiquemitsu M, Kusuyama T, Fukui T, Kawamura K, Itoh S, et al. Insulin resistance in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2006; 7(2): 54-60.
137. Lavie CJ, Milani RV. Obesity and cardiovascular disease: the Hippocrates paradox? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 677-679.
138. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ. A prospective study and risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1990; 32:882-889.
139. Alpert MA, Terry Be, Mulekar M. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 80:736-740.
140. Anaker SD, Ponikowski P, Varnay S. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*. 1997; 349:1050-1053.
141. Bayturan O, Tucz EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 478-484.
142. Fontbonne A, Thibault N, Eshwege E, Ducimetiere P. Body fat distribution and coronary heart mortality in subjects with impaired glucose intolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1992; 35: 464-468.
143. Lee SH, Park JS, Kim W, Shin DG, Kim YJ, Kim DS, et al. Impact of body mass index and waist-to-hip ratio on clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute

- myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2008; 102(8): 957-965.
144. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Lorgis L, Laurent Y, Sicard P, et al. Relation between Body Mass Index, Waist Circumference, and Death After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008; 118: 465-466.
 145. Iglesias-Bolanos P, Olivar-Roldan J, Penalver-Talavera D, Diaz-Guardiola P, Vega-Pinero B, Monereo-Megias S. Effect of abdominal obesity on size of myocardial infarction. *Endocrinol Nutr* 2009; 56(1): 4-8.
 146. Kragelund C, Hassager C, Hildebrandt P, Torp-Pedersen C, Kober L. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2005; 98(1): 123-131.
 147. Ikeda M, Nakajima R, Utsonomiya M, Hori M, Itaya H, Makino K, et al. Higher body-mass index at the time of acute myocardial infarction is associated with favorable long-term prognosis (8-year follow-up). *Heart Vessels* 2011; 26(5): 495-501.
 148. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81:7-12.
 149. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998;19 (suppl. M): 8-14.
 150. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Eng J Med*. 1980; 302:1383-1389.
 151. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk fact or categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-1847.
 152. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.

153. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-3460.
154. Codero A, Andres E, Ordonez B, Leon M, Laclaustra M, Grima A, et al. Usefulness of triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio for predicting the first coronary event in men. *Am J Cardiol* 2009; 104(10): 1393-1397.
155. Bittner V, Johnson BD, Zineh I, Pharm D, Rogers WJ, Vido D, et al. The TG/HDL Cholesterol Ratio Predicts All Cause Mortality in Women With Suspected Myocardial Ischemia: a Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J* 2009 ; 157(3): 548-555.
156. Lemos da Luz P, Favarato D, Rocha-Faria NJ, Lemos P, Palandri-Chagas ACP. High Ratio of Triglycerides to HDL-Cholesterol Predicts Extensive Coronary Disease. *Clinics* 2008; 64: 427-432.
157. Ascaso JF, Millan J, Mateo-Gallego R, Ruiz A, Suarez-Tembra M, Borrallo RM, et al. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population. *Eur J Intern Med* 2011; 22(2): 177-181.
158. Lloyd DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Novel Approach to examining First Cardiovascular Events After Hypertension Onset. *Hypertension* 2005; 45: 39-45.
159. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans J, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *N Eng J Med* 2001; 345: 1291-1297.
160. Picariello C, Lazzeri C, Attana P, Chiostrì M, Giensini GF, Valente S. The Impact of Hypertension on Patients with Acute Coronary Syndromes. *International Journal of Hypertension*. Vol 2011, Article ID 563657, 7 pages. 2011.
161. Richards AM, Nicholls MG, Troughton RW, Lainchbury JG, Elliot J, Frampton C, et al. Antecedent hypertension and heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1182-1188.

162. Schiele F, Menevau N, Chopard R, Genon VD, Oettinger J, Seronde MF, et al. Prognostic value of microalbuminuria on 1-month mortality in myocardial infarction. *Am Heart J* 2009; 157(2): 327-333.
163. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Picariello C, Gensini GF. Microalbuminuria in hypertensive nondiabetic patients with ST elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010; 10: 748-753.
164. Berton GR, Cordiano R, Palmieri R, Cucchini F, De Toni R, Palatini P. Microalbuminuria during acute myocardial infarction; a strong predictor for 1-year mortality. *Eur Heart J* 2001; 22(16): 1466-1475.
165. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health* 2008; 8: 62.
166. Hwang LC, Bai CH, Chen CJ, Chien KL. Gender difference on the development of the metabolic syndrome: a population-based study in Taiwan. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(12): 899-906.
167. Nguyen H T HHD, Tang HT, Kelly P, van der Ploeg HP, Dibley MJ. Association between physical activity and metabolic syndrome: a cross-sectional survey in adolescents in Ho Chi Minh City, Vietnam. *BMC Public Health* 2010; 10: 141.
168. Churilla JR, Zoeller RF. Physical Activity: Physical Activity and the Metabolic Syndrome: a Review of the Evidence. *American Journal of Lifestyle Medicine* 2008; 2: 118 – 125.
169. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1703-1709.
170. La Monte MJ, Nichaman MZ, Blair SN. Physical Activity and the Metabolic Syndrome Association with Myocardial Infarction and Stroke. *Circulation* 2004; 109: 314.
171. Bell D. Diabetes: a cardiac condition manifesting as hyperglycemia. *Endocr Pract* 2008; 14(7): 924-932.
172. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, Tiengo A, Scognamiglio R. Diabetic cardiomyopathy: a metabolic perspective. *Am J Cardiol* 2004; 93(8A): 13A-16A.

173. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistance cardiomyopathy: clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(2): 93-102.
174. Szendroedi J, Schmid AI, Meyerspeer M, Cervin C, Kacerovsky M, Smekal G, et al. Impaired mitochondrial function and insulin resistance of skeletal muscle in mitochondrial diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 677-679.
175. Kersten JR, Montgomery WM, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagec PS, et al. Diabetes and hyperglycaemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280(4): H1744-1750.
176. Das UN. Free radicals, cytokines, and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Moll Cell Biochem* 2000; 215(1-2):145-152.
177. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (Eds). *Braunwald's Heart disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2005. pp 1243-1267.
178. Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. U: Braunwald E., Zipes P.D., Libby P., Bonow O.R. *Heart disease, a textbook of Cardiovascular medicine*. 7th rev ed. Elsevier, Saunders Philadelphia 2005; 1141-1163.
179. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH.: Case definitions for acute coronary disease in epidemiology and clinical research studies. *Circulation* 2003; 108: 2543.
180. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST-Elevation myocardial infarction. U: Kasper DI, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson DL, editors. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16 th rev ed. NY: Mc Graw - Hill Medical Publishing Division 2005; 1444-1447.
181. Antman EM, Braunwald E. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Kasper DI, Braunwald E, Fauci AS, HAuser SL, Longo DL, Jameson DL, editors. *Harrisons Principles of Internal Medicine*. 16 th rev ed. NY: Mc Graw - Hill Medical Publishing Division. 2005; 1448-1458.
182. Boersma E, Mercado N, Poldermans D.: Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847.

183. Achar S, Kundu S, Norcross W. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician* 2005; 72(1): 119-126.
184. Miličić D. Akutni koronarni sindrom. *Kardio list*; 2009; 1-3.
185. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrisi A et al.: Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281:707.
186. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL et al., for the PURSUIT Investigators: Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation. *Circulation* 2000; 101: 2557.
187. Hitsumoto T, Takahashi M, Lizuka T, Shirai K. Relationship between Metabolic Syndrome and Early Stage Coronary Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 294-302.
188. Clavijo LC, Pinto TL, Kuchulakanti PK, Torguson R, Chu WW, Satler LF, et al. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications. *Cardiovasc Revasc Med* 2006;7:7-11.
189. Chen HH, Wu CJ, Chen YC, Tsai CS, Lin FJ, Yeh HI. Metabolic syndrome is associated with severe coronary artery disease in end-stage renal disease patients with acute coronary syndrome. *Coron Art Dis* 2006; 17: 593-596.
190. Agoston-Coldea N, Mocan T, Rusu LD, Pais R, Albu A, Rusu ML, et al. The impact of metabolic syndrome on patients with acute coronary syndrome. *Rom J Intern Med* 2008; 46(1): 55-62.
191. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, Huilier LI, et al. Prevalence and Impact of Metabolic Syndrome on Hospital Outcomes in Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1192-1198.
192. Feinberg MS, Schwartz R, Behar S. Impact of metabolic syndrome on patients with acute coronary syndrome. *Advances in Cardiology* 2008; 45: 114-126.
193. Helminen EE, Mantyselka P, Nykanen I, Kumpusalo E. Far from easy and accurate-detection of metabolic syndrome by general practitioners. *BMC Family Practice* 2009; 10: 76.

194. Žaliunas R, Šlapikas R, Babarskiene R, Šlapikiene B, Lukšiene D, Milvidaite I, et al. The prevalence of the metabolic syndrome components and their combinations in men and women with acute ischemic syndromes. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(7): 521-528.
195. Kranjčec D, Pinter Š, Birtić T, Čabrijan T, Halle J, Tomičić D, et al. Metabolic Syndrome X-High Factor for Acute Myocardial Infarction and Its Complications. *Coll Antropol* 2002; 26(1): 23-29.
196. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nollsson G, Ryden L, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2270-2276.
197. Prasad SB, Fahrtash F, Malaiapan Y, Meredith IT, Cameron J. Obesity and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2010; 144(3): 450-451.
198. WHO Guideline Development Committee. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva 2006.
199. Guideline Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011.
200. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Europ Heart J* 2003; 24(17): 1601-1610.
201. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, Tu JV. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 1741-1748.
202. Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection and clinical significance. *J Clin Hypertens* 2004; 6(11): 2-7.
203. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012: 1904-1905.
204. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ.

- Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003;290:2174–2181
205. Widlansky ME, Gokce N, Kenaey JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
 206. Montani JP, Carrol JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(4): S58-65.
 207. Gastadelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: What is the link? *Nut Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(7):481-490.
 208. Faloia E, Michheti G, De Robertis M, Luconi MP, Furlani G, Boscaro M. Inflammation as a link between obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012; 12: 157-165.
 209. Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C et al. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1931-1935.
 210. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007; 153: 907-917.
 211. Iacobellis G, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep* 2008; 8: 20-24.
 212. Thomas CM, Yong QC, Seqqat T. Direct renin inhibition prevents cardiac dysfunction in a diabetic mouse model: comparison with an angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Sci* 2013;124: 529-541.
 213. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104(23): 2767-71.
 214. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long term results from the Diabetes and Insulin-Glucose

- infusion in AIM (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99:2626-2632.
215. Winnel K, Paakkonen R, Pietilla A, Niemi M, Reunanen A, Saloma V. Case fatality after first acute coronary syndrome in persons treated for type 2 diabetes show an improving trend. *Diabetologia* 2010; 53: 472-480.
 216. Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 149-166.
 217. Zachara NE. The roles of O-linked beta-N-acetylglucosamine in cardiovascular physiology and disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H1905-H1918.
 218. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, Spertus JA, Krumholz HM. Association of body mass index and mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med* 2012; 125(8): 796-803.
 219. Yakung W, Aihong Y, Chen Y. Correlation between microalbuminuria and cardiovascular events. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(10): 973-978.
 220. Kranjčec D, Altabas V. Metabolic syndrome influencing infarct size and heart failure in patients with acute coronary syndrome: does gender matter? *Endocr J* 2012; 59(12): 1065-1076.
 221. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, von Mering GO, Spoko G et al. Some thoughts of the vasculopathy of women with ischaemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 305-306.
 222. Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R233-R249.
 223. De Angelis L, Millasseau SC, Smith A, Viberti G, Jones RH, Ritter JM et al. Sex related differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension* 2004; 44: 67-71.
 224. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment of acute myocardial infarction. Bias of Biology? *Circulation* 2007; 115: 823-826.
 225. Alegria JR, Miller TD, Gibbons RJ, Yi QL, Yusuf S. Infarction size, ejection fraction, and mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2007; 154(4): 743-750.

226. Min L, Xiaoqun G, Luczak ED, Lang D, Kutschke W, Zhan G et al. Diabetes increases mortality after myocardial infarction by oxidizing CaMKII. *J Clin Invest* 2013; 123(3): 1262-1274.
227. Shram K, Sweeney G. Implications of myocardial matrix remodeling by adipokines in obesity-related heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 33(5): 386-393.
228. Lindsey ML, Spinale FG. Targeting matrix remodeling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Drug Discovery Today; Therapeutic Strategies* 2005; 2: 253-258.
229. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol* 2013; 50: 597-606.
230. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity induced hypertension. *Hypertens Res* 2010; 33(5): 386-393.
231. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev* 2005; 85: 1093-1129.
232. Von Bibra H. Diastolic dysfunction in diabetes and metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia* 2010; 53: 1033-1045.
233. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaelski I. and Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: 833-839.
234. Maynard C, Litwin PE, Martin JS and Weaver D. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. *Arch of Int Med* 1992; 152(5) 972-976.
235. Estep JD, Aguilar D. Diabetes and heart failure in post-myocardial infarction patients. *Curr Heart Fail Rep* 2006; 3(4): 164-169.
236. Crowley A, Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Jackson E, Gore JM and Goldberg RJ. Sex differences in survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus (Worcester heart attack study). *Am Heart J* 2003; 146(5): 824-831.
237. Chyun D, Vaccarino V, Murillo J, Young LH and Krumholz HM. Cardiac outcomes after myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus. *Am J Crit Care* 2002; 11(6): 504-519.

238. Won KB, Kim BK, Chang HJ, Shin DH, Kim JS, Ko YG et al. Metabolic syndrome does not impact long-term survival in patients with acute myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2013; 11(15) 167-173.

9. Popis upotrebljenih kratica

ATP	adenozin trifosfat
BMI	indeks tjelesne težine (engleski: body mass index)
CHD	koronarna bolest srca (engleski: coronary heart disease)
CK	kreatinin kinaza
CNS	centralni živčani sustav (engleski: central nervous sistem)
CRP	C-reaktivni protein
CVD	kardiovaskularne bolesti (engleski: cardiovascular diseases)
EGF	endotelni faktor rasta (engleski: endothelial growth factor)
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engleski: high density lipoprotein)
hs CRP	visoko senzitivni C-reaktivni protein
IGF 1	inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (engleski: insulin like growth factor 1)
IL-6	interleukin 6
LDL	lipoprotein niske gustoće (engleski: low density lipoprotein)
MB-CK	srčani izoenzim kreatinin kinaze
MetS	metabolički sindrom
NSTEMI	srčani infarkt bez elevacije ST spojnice (engleski: non ST myocardial infarction)
NYHA	New York Heart Association
OGTT	test oralnog opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test)
PAI 1	inhibitor aktivatora 1 plazminogena (engleski: plasminogen activator inhibitor 1)
PCI	perkutana koronarna intervencija (engleski: percutaneous coronary intervention)
RAS	renin-angiotenzin sustav
RNA	ribonukleinska kiselina (engleski: ribonucleic acid)
RNS	reaktivni dušik
ROS	reaktivni kisik
STEMI	srčani infarkt sa elevacijom ST spojnice (engleski: ST elevation myocardial infarction)
SZO	svjetska zdravstvena organizacija
TNF α	čimbenik nekroze tumora α (engleski: tumor necrosis factor α)
UA	nestabilna angina pectoris (engleski: unstable angina pectoris)
WHR	omjer struk/bok (engleski: waist/hip ratio)

10. Životopis

Rođen sam u Zagrebu, 1967. godine, gdje sam završio osnovnu školu i Gimnaziju.

1987. godine započeo sam studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija sam 1991. godine prošao elektivnu nastavu iz kardiologije i kardiovaskularne kirurgije na Texas Heart Institute, Houston, USA. Spomenuta nastava je osim praktičnog dijela obuhvaćala i seminare organizirane od strane Baylor College of Medicine.

Na Medicinskom fakultetu u Zagrebu diplomirao sam u siječnju 1993. godine.

Liječnički staž odradio sam 1993. i 1994. godine kada sam položio i stručni ispit za liječnike.

1996. godine radio sam kao liječnik opće prakse u DZ Koprivnica.

Od 1997. do 2001. godine specijalizirao sam internu medicinu. U razdoblju specijalizacije dežurao sam u koronarnoj jedinici i hitnoj internoj ambulanti.

Kao jedan od predstavnika iz Hrvatske sam 2000. godine sudjelovao na međunarodnom kardiološkom seminaru u Salzburgu, organiziranom od strane austrijsko-američkog kardiološkog društva.

U rujnu i listopadu 2000. godine prošao sam tečaj iz ehokardiografije i testiranja trajnih srčanih elektrostimulatora na kardiologiji LKH Graz, Austrija.

Godine 2001. položio sam specijalistički ispit iz interne medicine.

Tijekom 2001. i 2002. godine radio sam u Poliklinici za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu.

Tijekom 2002. i 2003. Godine položio sam državni ispit za liječnike u Republici Sloveniji, 4 mjeseca boravio u KC Ljubljana (mentor Prof.dr. Marko Noč) i nakon toga položio

specijalistički ispit za liječnike čime je bio završen proces registracije u Republici Sloveniji.

2003. godine sam radio kao internist-kardiolog u liječilištu Rogaška.

Od veljače 2004. do rujna 2008. godine sam radio na Zavodu za kardiologiju KB Dubrava, gdje sam u razdoblju od 2004. do 2006. godine prošao program subspecijalizacije iz kardiologije, te 2006. položio subspecijalistički ispit iz kardiologije.

2005. godine sam sudjelovao na međunarodnom seminaru o kompleksnim aritmijama u Pragu.

Godine 2006. sam ponovno sudjelovao na Salzburg Cornell kardiološkom seminaru.

2008/2009. radio sam kao internista-kardiolog u poliklinici „Sunce“ u Zagrebu.

U razdoblju od 2009. do 2011. godine sam radio na kardiološkom odjelu opće bolnice Novo mesto u Sloveniji.

Od 2011. do 2014. radio sam kao internist-kardiolog u općoj bolnici Zabok, gdje sam od listopada 2012. do veljače 2014. bio voditelj službe za internu medicinu.

Od ožujka 2014. zaposlen sam kao specijalist kardiolog u poliklinici za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju u Zagrebu.

U svibnju 2015. mi je od strane Ministarstva zdravstva RH priznat naziv primarijus.

Imam više objavljenih znanstvenih radova na domaćim i međunarodnim medicinskim skupovima kao i u časopisima od kojih je 5 iz časopisa u "C.C." bazama (tipa "Pace" i "International journal of Cardiology", "Endocrinology" itd. ...).

Član sam zbora „zagrebački liječnici pjevači” kao najmasovnije umjetničke organizacije unutar hrvatskog liječničkog zbora.

Govorim hrvatski, engleski i slovenski jezik, a služim se njemačkim.

